

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-095767

(43)Date of publication of application : 04.04.2000

(51)Int.Cl.

C07D235/18
A61P 13/08
A61P 35/00
A61P 43/00
A61K 31/4155
A61K 31/4184
A61K 31/4439
A61K 31/454
A61K 31/5377
C07D235/08
// C07D401/04
C07D401/12
C07D403/04
C07D403/06
C07D403/12
C07D405/04
C07D405/14
C07D409/04
C07D409/14

(21)Application number : 10-273013

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 28.09.1998

(72)Inventor : SUZUKI NOBUHIRO
TAKEKAWA SHIRO
KUBO KEIJI
IMAEDA YASUHIRO

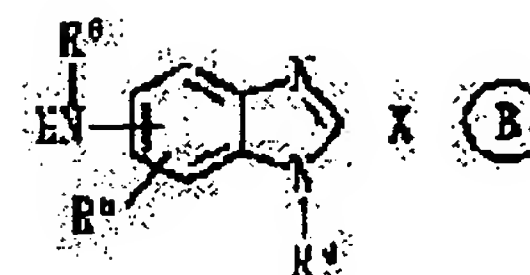
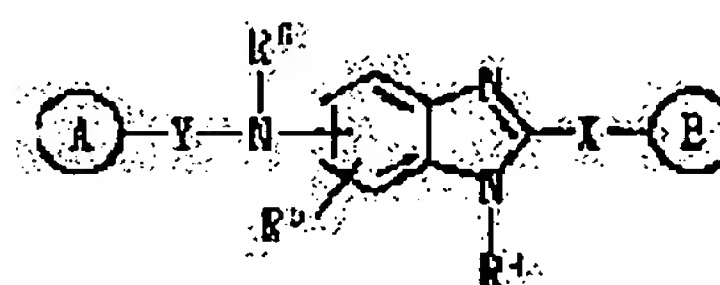
(54) ANTAGONIST FOR GONADOTROPHIC HORMONE-RELEASING HORMONE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject agent capable of expressing excellent curing effects for sex hormone-dependent diseases such as prostatic cancer or the like by bringing the agent to contain a specific aminobenzimidazole derivative.

SOLUTION: This antagonist for gonadotrophic hormone-releasing hormone is a compound expressed by formula I [the ring A is a (substituted)phenyl; the ring B is a (substituted)cyclic group; R₄ and R₆ are each H, a 2-6 alkenyl or the like; R₅ is H, a halogen or the like; X is a direct bond or the like; Y is CO or the like] or its pharmaceutically allowable salt [e.g. 2-(4-methoxyphenyl)-5-(4pyrrolidinobenzoyl)

aminobenzimidazole, etc.]. The compound of formula I is obtained, by reacting, e.g. a compound of formula II with a compound of formula III (L₁ is an eliminable group). As the dose of the agent, when it is used for preventing or curing sex hormone-dependent diseases, preferably 0.1-approximately 100 mg as the effective ingredient per 1 kg body weight of mammals is administered, usually once or divided into forth times a day.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-95767

(P2000-95767A)

(43)公開日 平成12年4月4日(2000.4.4)

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テーマコード(参考)

C 0 7 D 235/18

C 0 7 D 235/18

4 C 0 6 3

A 6 1 P 13/08

A 6 1 K 31/00

6 1 3 E

4 C 0 8 6

35/00

6 3 5

43/00

6 4 3 D

A 6 1 K 31/4155

31/415

6 0 3

審査請求 未請求 請求項の数14 O L (全 79 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平10-273013

(22)出願日

平成10年9月28日(1998.9.28)

(71)出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72)発明者 鈴木 伸宏

茨城県つくば市大字谷田部1077番地50

(72)発明者 竹河 志郎

茨城県つくば市梅園2丁目5番地の3 梅園スクエアB棟305号

(72)発明者 久保 恵司

大阪府箕面市半町4丁目12番25-202号

(74)代理人 100114041

弁理士 高橋 秀一 (外2名)

最終頁に続く

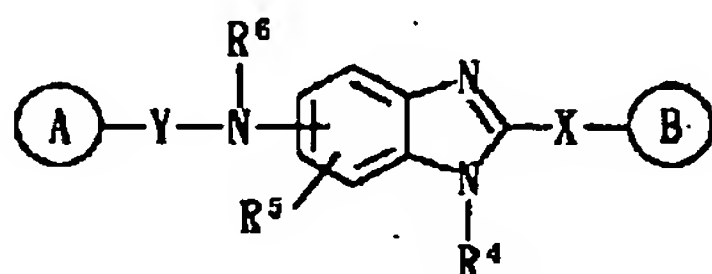
(54)【発明の名称】 性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤

(57)【要約】

【課題】性ホルモン依存性疾患の予防・治療薬、妊娠調節剤、月経周期調節剤などとして有用な性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤を提供する。

【解決手段】一般式(1)

【化1】

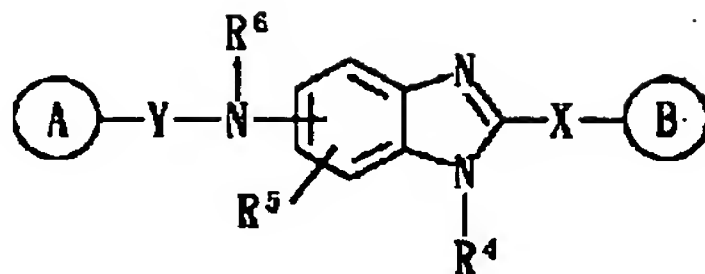


〔式中、環Aは置換されていてもよいフェニル基を、環Bは置換されていてもよい環状基を；R⁴およびR⁶は水素原子などを；Xは結合手などを；Yは-CO-などを示す〕で表される化合物またはその薬学的に許容される塩を含有してなる性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)

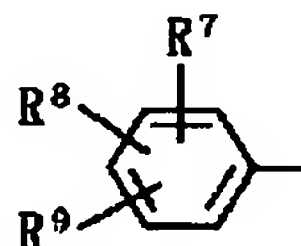
【化1】



〔式中、環Aは置換されていてもよいフェニル基を、環Bは置換されていてもよい環状基を；R⁴およびR⁶は、同一又は異なって、(i) 水素原子、(ii) 置換基として、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、カルボキシル基またはC2-7 アルコキシカルボニル基を有していてもよいC1-6 アルキル基、(iii) C2-6 アルケニル基、(iv) C3-7 シクロアルキル基、(v) ハロゲン原子、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基およびC1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC7-13 アラルキル基、または(vi) C2-7 アルコキシカルボニル基を；R⁵は(i) 水素原子、(ii) ハロゲン原子、(iii) C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基またはハロゲン原子で置換されていてもよいC1-6 アルキル基、(iv) C1-6 アルコキシ基、(v) C2-7 アルコキシカルボニル基、(vi) C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、または(vii) C1-6 アルキル基またはC7-13 アラルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基を；Xは(i) 結合手、(ii) C1-6 アルキレン鎖、(iii) C2-6 アルケニレン鎖、(iv) C1-6 アルキレンーアミノカルボニル鎖、または(v) C1-6 アルキレンーオキシカルボニルアミノ鎖を；Yは-CO-、-SO₂-、-NHCOO-、C1-6 アルキレンーカルボニル鎖、C2-6 アルケニレンーカルボニル鎖またはC1-6 アルキレン鎖を示す〕で表される化合物またはその薬学的に許容される塩を含有してなる性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤。

【請求項2】 環Aで示される置換されていてもよいフェニル基が、式

【化2】



〔式中、R⁷、R⁸およびR⁹は、同一又は異なって、(i) 水素原子、(ii) ニトロ基、(iii) ハロゲン原子、水酸基、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、カルボキシル基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で

置換されていてもよいC1-6 アルキル基、(iv) ハロゲン原子、水酸基、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、カルボキシル基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC2-6 アルケニル基、

(v) ハロゲン原子、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基およびC1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC7-13 アラルキル基、(vi) C3-7 シクロアルキル基、(vii) カルボキシル基、C2-7 アルコキシカルボニル基、C8-14 アラルキルオキシカルボニル基、またはC1-7 アシル基、(viii) ハロゲン原子、(ix) 置換基として、C1-6 アルキル基、C3-6 シクロアルキル基、C6-10 アリール基またはC7-13 アラルキル基を有していてもよい水酸基（ここで、C1-6 アルキル基、C3-6 シクロアルキル基、C6-10 アリール基およびC7-13 アラルキル基は、それぞれハロゲン原子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルコキシ基、ニトロ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、シアノ基、カルボキシル基、C2-7 アルコキシカルボニル基および含窒素芳香族複素環基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい）、(x) C1-6 アルキルチオ基、C7-13 アラルキルチオ基、C1-6 アルキルスルフィニル基、C7-13 アラルキルスルフィニル基、C1-6 アルキルスルホニル基またはC7-13 アラルキルスルホニル基、(xi) C1-6 アルキル基、C3-6 シクロアルキル基、C6-10 アリール基、C7-13 アラルキル基、C2-7 アルコキシカルボニル基およびC1-7 アシル基から選ばれる1～2個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいアミノ基または環状アミノ基、(xii) ハロゲン原子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルコキシ基、アミノ基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC6-10 アリール基、(xiii) シアノ基、または(xiv) それぞれC1-6 アルキル基、C6-10 アリール基またはC7-13 アラルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバゾイル基またはウレイド基を示し、R⁷とR⁸とが結合して環を形成していてもよい〕で表される請求項1記載の性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤。

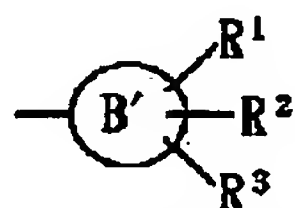
【請求項3】 R⁷、R⁸およびR⁹が、同一又は異なって、(i) 水素原子、(ii) ニトロ基、(iii) ハロゲン原子、水酸基、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、カルボキシル基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC1-6 アルキル基、(iv) ハロゲン原子、水酸基、C1-6 アルコキシ基、C1-6

アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、カルボキシル基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC2-6 アルケニル基、

(v) ハロゲン原子、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基およびC1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC7-13 アラルキル基、(v i) カルボキシル基、C2-7 アルコキシカルボニル基、C8-14 アラルキルオキシカルボニル基、またはC1-7 アシル基、(v i i) ハロゲン原子、(v i i i) 置換基として、C1-6 アルキル基またはC7-13 アラルキル基を有していてもよい水酸基(ここで、C1-6 アルキル基およびC7-13 アラルキル基は、それぞれハロゲン原子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、シアノ基、カルボキシル基、C2-7 アルコキシカルボニル基および含窒素芳香族複素環基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい)、(i x) C1-6 アルキルチオ基、C7-13 アラルキルチオ基、C1-6 アルキルスルフィニル基、C7-13 アラルキルスルフィニル基、C1-6 アルキルスルホニル基またはC7-13 アラルキルスルホニル基、(x) C1-6 アルキル基、C3-6 シクロアルキル基、C6-10 アリール基、C7-13 アラルキル基、C2-7 アルコキシカルボニル基およびC1-7 アシル基から選ばれる1～2個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいアミノ基または環状アミノ基、(x i) ハロゲン原子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルコキシ基、アミノ基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC6-10 アリール基、または(x i i) それぞれC1-6 アルキル基、C6-10 アリール基またはC7-13 アラルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバゾイル基またはウレイド基である請求項2記載の性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤。

【請求項4】環Bで示される置換されていてもよい環状基が、式

【化3】



〔式中、環B'は、(i) C6-12 アリール基、(i i) 芳香族複素環基または(i i i) 非芳香族複素環基を示し；R¹、R²およびR³は、同一又は異なって、(i) 水素原子、(i i) ハロゲン原子、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、カルボキシル基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC1-6 アルキル基、(i i i) C1-6

アルコキシ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC2-6 アルケニル基、(i v) ハロゲン原子、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基およびカルボキシル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC7-13 アラルキル基、(v) カルボキシル基、C2-7 アルコキシカルボニル基、C8-14 アラルキルオキシカルボニル基、またはC1-7 アシル基、(v i) ハロゲン原子、(v i i) 置換基として、C1-6 アルキル基、C3-6 シクロアルキル基、C6-10 アリール基またはC7-13 アラルキル基を有していてもよい水酸基(ここで、C1-6 アルキル基、C3-6 シクロアルキル基、C6-10 アリール基およびC7-13 アラルキル基は、それぞれハロゲン原子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、カルボキシル基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい)、(v i i i) C1-6 アルキルチオ基、C7-13 アラルキルチオ基、C1-6 アルキルスルフィニル基、C7-13 アラルキルスルフィニル基、C1-6 アルキルスルホニル基またはC7-13 アラルキルスルホニル基、(i x) C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC7-11 アリールカルボニル基およびC1-6 アルキル基から選ばれる1～2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、環状アミノ基またはC1-7 アシルアミノ基、(x) それぞれC1-6 アルキル基、C6-10 アリール基またはC7-13 アラルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバゾイル基またはウレイド基、または(x i) ニトロ基を示し、R¹とR²とが結合して環を形成していてもよい〕で表される請求項1記載の性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤。

【請求項5】R¹、R²およびR³が、同一又は異なって、(i) 水素原子、(i i) ハロゲン原子、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、カルボキシル基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC1-6 アルキル基、(i i i) カルボキシル基、C2-7 アルコキシカルボニル基、またはC1-7 アシル基、(i v) ハロゲン原子、(v) 置換基として、C1-6 アルキル基またはC7-13 アラルキル基を有していてもよい水酸基(ここで、C1-6 アルキル基およびC7-13 アラルキル基は、それぞれハロゲン原子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、カルボキシル基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC1-6 アルキル基、(i i i) C1-6

ル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい)、(v i) C1-6 アルキルチオ基、C7-13 アラルキルチオ基、C1-6 アルキルスルフィニル基、C7-13 アラルキルスルフィニル基、C1-6 アルキルスルホニル基またはC7-13 アラルキルスルホニル基、(v i i) C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC7-11 アリールカルボニル基およびC1-6 アルキル基から選ばれる1～2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、環状アミノ基またはC1-7 アシルアミノ基、(v i i i) それぞれC1-6 アルキル基、C6-10 アリール基またはC7-13 アラルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバゾイル基またはウレイド基、または(i v) ニトロ基である請求項4記載の性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤。

【請求項6】R⁴およびR⁶が、同一又は異なって、

(i) 水素原子、(i i) 置換基として、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、カルボキシ基またはC2-7 アルコキシカルボニル基を有していてもよいC1-6 アルキル基、(i i i) ハロゲン原子、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基およびC1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC7-13 アラルキル基、または(i v) C2-7 アルコキシカルボニル基である請求項1記載の性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤。

【請求項7】R⁴およびR⁶が水素原子である請求項1記載の性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤。

【請求項8】R⁵が水素原子である請求項1記載の性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤。

【請求項9】性ホルモン依存性疾患の予防または治療剤である請求項1記載の拮抗剤。

【請求項10】性ホルモン依存性疾患が性ホルモン依存性癌である請求項9記載の拮抗剤。

【請求項11】性ホルモン依存性癌が前立腺癌、子宮癌もしくは乳癌である請求項10記載の拮抗剤。

【請求項12】性ホルモン依存性疾患が前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫または思春期早発症である請求項9記載の拮抗剤。

【請求項13】妊娠調節剤である請求項1記載の拮抗剤。

【請求項14】月経周期調節剤である請求項1記載の拮抗剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アミノベンズイミダゾール誘導体を含有する、性ホルモン依存性疾患の予防・治療薬、妊娠調節剤、月経周期調節剤などとして有

用な性腺刺激ホルモン放出ホルモン[GnRH (Gonadotropin releasing hormone)]拮抗剤に関する。

【0002】

【従来の技術】下垂体前葉ホルモンの分泌は、それぞれのホルモンの標的臓器から分泌される末梢ホルモン及び下垂体前葉の上位中枢である視床下部から分泌される分泌促進あるいは分泌抑制ホルモン(以下、本明細書においては、これらホルモン群を視床下部ホルモンと総称する。)の調節を受けている。現在までのところ、視床下部ホルモンとして、例えば甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)あるいは性腺刺激ホルモン放出ホルモン

[以下、GnRHと略記することがある。また、性腺刺激ホルモン放出ホルモンは、黄体形成ホルモン放出ホルモン[LH-RH (Luteinizing hormone releasing hormone)]とも呼ばれる]などの存在が確認されている。

これら視床下部ホルモンは、下垂体前葉に存在すると考えられている受容体を介して、そのホルモン作用等を現わすと推定されており、これらの受容体に特異的な遺伝子の解析が進められている。このように、視床下部ホルモン受容体に対する特異的かつ選択的な拮抗薬あるいは作動薬は、視床下部ホルモンの作用を調節し、下垂体前葉ホルモンの分泌を制御するため、下垂体前葉ホルモン依存性の疾患の予防・治療薬として期待される。GnRH拮抗作用を有するペプチド性の化合物としては、GnRHの誘導体である直鎖状ペプチド、環状ヘキサペプチド誘導体や2環性ペプチド誘導体などが知られている。また、GnRH拮抗作用を有する非ペプチド性の化合物としては、WO97/21703、WO97/21704、WO97/21707、WO97/21435、WO97/44037、WO97/44041などに記載の化合物などが挙げられる。

【0003】一方、アミノベンズイミダゾール誘導体としては、例えばKhim. Vys. Energ. , 21, 38-44 (1987)、Khim. Volokna, 18-21 (1986) およびKhim. Volokna, 14-17 (1985) に5-ベンゾイルアミノ-2-

(4-ベンゾイルアミノフェニル)ベンズイミダゾールが; Khim. Volokna, 18-21 (1986) に5-ベンゾイルアミノ-2-(4-ベンゾイルアミノフェニル)ベンズイミダゾール塩酸塩が; Khim. Vys. Energ. , 21, 38-44 (1987)、Khim. Volokna, 14-17 (1985) および高分子化学, 24, 501 (1967) に5-ベンゾイルアミノ-2-フェニルベンズイミダゾールが; Khim. Geterosik l. Soedin. , 975 (1983) に5-(4-ニトロベンゾイル)アミノ-2-[4-(4-ニトロベンゾイル)アミノフェニル]ベンズイミダゾールが; 特開昭47-15826 に2-(3, 4-ジカルボキシフェニル)-5-(4-カルボキシベンゾイルアミノ)ベンズイミダゾールが; Indian J. Chem. , Sect. B, 22B, 146 (1983) に2-[4-(4-アミノベンゾイル)アミノフェニル]-5-ベンゾイルアミノベンズイミダゾールが; Med. Paraz

itol. Parazit. Bolezni, 44, 316 (1975) に2-(2-クロロフェニル)-5-ベンゾイルアミノベンズイミダゾールが記載されているが、これらの公知文献には性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗作用についての記載はない。

【0004】

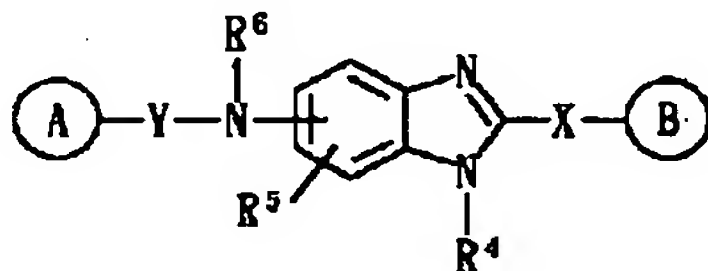
【発明が解決しようとする課題】 GnRH拮抗作用を有するペプチド性の化合物は、経口吸収性、投与形態、投与量、薬剤の安定性、作用の持続性、代謝に対する安定性等の多くの問題点を有する。よって、性ホルモン依存性疾患、例えば前立腺癌、子宮内膜症や思春期早発症などに優れた治療効果を有し、しかも一過性の下垂体-性腺刺激作用(急性作用)を起こさない非ペプチド性の GnRH拮抗剤が強く要望されている。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明は、

1) 一般式 (I)

【化4】

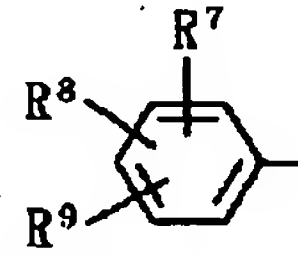


〔式中、環Aは置換されていてもよいフェニル基を、環Bは置換されていてもよい環状基を；R⁴およびR⁶は、同一又は異なって、(i) 水素原子、(ii) 置換基として、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、カルボキシル基またはC2-7 アルコキシカルボニル基を有していてもよいC1-6 アルキル基、(iii) C2-6 アルケニル基、(iv) C3-7 シクロアルキル基、(v) ハロゲン原子、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基およびC1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC7-13 アラルキル基、または(vi) C2-7 アルコキシカルボニル基を；R⁵は(i) 水素原子、(ii) ハロゲン原子、(iii) C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基またはハロゲン原子で置換されていてもよいC1-6 アルキル基、(iv) C1-6 アルコキシ基、(v) C2-7 アルコキシカルボニル基、(vi) C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、または(vii) C1-6 アルキル基またはC7-13 アラルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基を；Xは(i) 結合手、(ii) C1-6 アルキレン鎖、(iii) C2-6 アルケニレン鎖、(iv) C1-6 アルキレン-アミノカルボニル鎖、または(v) C1-6 アルキレン-オキシカルボニルアミノ鎖を；Yは-CO-、-SO₂-、-NHCOO-、C1-6 アルキレン-カルボニル鎖、C2-6 アルケニレン-カルボニル鎖またはC1-6 アルキレン鎖を示す〕

で表される化合物またはその薬学的に許容される塩を含有してなる性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤；

【0006】 2) 環Aで示される置換されていてもよいフェニル基が、式

【化5】



〔式中、R⁷、R⁸およびR⁹は、同一又は異なって、

(i) 水素原子、(ii) ニトロ基、(iii) ハロゲン原子、水酸基、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、カルボキシル基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC1-6 アルキル基、(iv) ハロゲン原子、水酸基、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、カルボキシル基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC2-6 アルケニル基、

(v) ハロゲン原子、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基およびC1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC7-13 アラルキル基、(vi) C3-7 シクロアルキル基、(vii) カルボキシル基、C2-7 アルコキシカルボニル基、C8-14 アラルキルオキシカルボニル基、またはC1-7 アシル基、(viii) ハロゲン原子、(ix) 置換基として、C1-6 アルキル基、C3-6 シクロアルキル基、C6-10 アリール基またはC7-13 アラルキル基を有していてもよい水酸基(ここで、C1-6 アルキル基、C3-6 シクロアルキル基、C6-10 アリール基およびC7-13 アラルキル基は、それぞれハロゲン原子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルコキシ基、ニトロ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、シアノ基、カルボキシル基、C2-7 アルコキシカルボニル基および含窒素芳香族複素環基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい)、(x) C1-6 アルキルチオ基、C7-13 アラルキルチオ基、C1-6 アルキルスルフィニル基、C7-13 アラルキルスルフィニル基、C1-6 アルキルスルホニル基またはC7-13 アラルキルスルホニル基、(xi) C1-6 アルキル基、C3-6 シクロアルキル基、C6-10 アリール基、C7-13 アラルキル基、C2-7 アルコキシカルボニル基およびC1-7 アシル基から選ばれる1～2個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいアミノ基または環状アミノ基、(xii) ハロゲン原子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルコキシ基、アミノ基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC6-10 アリール基、

(x i i i) シアノ基、または (x i v) それぞれ C₁₋₆ アルキル基、C₆₋₁₀ アリール基または C₇₋₁₃ アラルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバゾイル基またはウレイド基を示し、R⁷とR⁸とが結合して環を形成していてもよい] で表される上記 1) 記載の性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤;

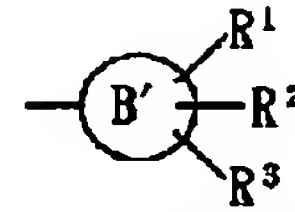
【0007】 3) R⁷、R⁸およびR⁹が、同一又は異なって、(i) 水素原子、(i i) ニトロ基、(i i i) ハロゲン原子、水酸基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、カルボキシル基およびC₂₋₇ アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆ アルキル基、(i v) ハロゲン原子、水酸基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、カルボキシル基およびC₂₋₇ アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC₂₋₆ アルケニル基、

(v) ハロゲン原子、C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルキル基およびC₁₋₆ アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC₇₋₁₃ アラルキル基、(v i) カルボキシル基、C₂₋₇ アルコキシカルボニル基、C₈₋₁₄ アラルキルオキシカルボニル基、またはC₁₋₇ アシル基、(v i i) ハロゲン原子、(v i i i) 置換基として、C₁₋₆ アルキル基またはC₇₋₁₃ アラルキル基を有していてもよい水酸基(ここで、C₁₋₆ アルキル基およびC₇₋₁₃ アラルキル基は、それぞれハロゲン原子、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、シアノ基、カルボキシル基、C₂₋₇ アルコキシカルボニル基および含窒素芳香族複素環基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい)、(i x) C₁₋₆ アルキルチオ基、C₇₋₁₃ アラルキルチオ基、C₁₋₆ アルキルスルフィニル基、C₇₋₁₃ アラルキルスルフィニル基、C₁₋₆ アルキルスルホニル基またはC₇₋₁₃ アラルキルスルホニル基、(x) C₁₋₆ アルキル基、C₃₋₆ シクロアルキル基、C₆₋₁₀ アリール基、C₇₋₁₃ アラルキル基、C₂₋₇ アルコキシカルボニル基およびC₁₋₇ アシル基から選ばれる1～2個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいアミノ基または環状アミノ基、(x i) ハロゲン原子、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、アミノ基およびC₂₋₇ アルコキシカルボニル基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₀ アリール基、または(x i i) それぞれC₁₋₆ アルキル基、C₆₋₁₀ アリール基またはC₇₋₁₃ アラルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバゾイル基またはウレイド基である上記 2) 記載の性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗

剤;

【0008】 4) 環Bで示される置換されていてもよい環状基が、式

【化6】



[式中、環B'は、(i) C₆₋₁₂ アリール基、(i i) 芳香族複素環基または(i i i) 非芳香族複素環基を示し; R¹、R²およびR³は、同一又は異なって、(i) 水素原子、(i i) ハロゲン原子、C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、カルボキシル基およびC₂₋₇ アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆ アルキル基、(i i i) C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基およびC₂₋₇ アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC₂₋₆ アルケニル基、(i v) ハロゲン原子、C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基およびカルボキシル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC₇₋₁₃ アラルキル基、(v) カルボキシル基、C₂₋₇ アルコキシカルボニル基、C₈₋₁₄ アラルキルオキシカルボニル基、またはC₁₋₇ アシル基、(v i) ハロゲン原子、(v i i) 置換基として、C₁₋₆ アルキル基、C₃₋₆ シクロアルキル基、C₆₋₁₀ アリール基またはC₇₋₁₃ アラルキル基を有していてもよい水酸基(ここで、C₁₋₆ アルキル基、C₃₋₆ シクロアルキル基、C₆₋₁₀ アリール基およびC₇₋₁₃ アラルキル基は、それぞれハロゲン原子、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、カルボキシル基およびC₂₋₇ アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい)、(v i i) C₁₋₆ アルキルチオ基、C₇₋₁₃ アラルキルチオ基、C₁₋₆ アルキルスルフィニル基、C₇₋₁₃ アラルキルスルフィニル基、C₁₋₆ アルキルスルホニル基またはC₇₋₁₃ アラルキルスルホニル基、(i x) C₁₋₆ アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基およびC₂₋₇ アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₇₋₁₁ アリールカルボニル基およびC₁₋₆ アルキル基から選ばれる1～2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、環状アミノ基またはC₁₋₇ アシルアミノ基、(x) それぞれC₁₋₆ アルキル基、C₆₋₁₀ アリール基またはC₇₋₁₃ アラルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバゾイル基またはウレイド基、または(x i) ニトロ基を示し、R¹とR²とが結合して環を形成していてもよい] で表される上記 1) 記載の性腺刺激ホル

モン放出ホルモン拮抗剤；

【0009】5) R^1 、 R^2 および R^3 が、同一又は異なって、(i) 水素原子、(ii) ハロゲン原子、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジ置換されているもよいアミノ基、カルボキシル基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されているもよいC1-6 アルキル基、(iii) カルボキシル基、C2-7 アルコキシカルボニル基、またはC1-7 アシル基、(iv) ハロゲン原子、

(v) 置換基として、C1-6 アルキル基またはC7-13 アラルキル基を有しているもよい水酸基(ここで、C1-6 アルキル基およびC7-13 アラルキル基は、それぞれハロゲン原子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジ置換されているもよいアミノ基、カルボキシル基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されているもよい)、(vi) C1-6 アルキルチオ基、C7-13 アラルキルチオ基、C1-6 アルキルスルフィニル基、C7-13 アラルキルスルフィニル基、C1-6 アルキルスルホニル基またはC7-13 アラルキルスルホニル基、

(vii) C1-6 アルキル基でモノーもしくはジ置換されているもよいアミノ基、ニトロ基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されているもよいC7-11 アリールカルボニル基およびC1-6 アルキル基から選ばれる1～2個の置換基で置換されているもよいアミノ基、環状アミノ基またはC1-7 アシルアミノ基、(viii) それぞれC1-6 アルキル基、C6-10 アリール基またはC7-13 アラルキル基で置換されているもよいカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバゾイル基またはウレイド基、または(iv) ニトロ基である上記4)記載の性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤；

6) R^4 および R^6 が、同一又は異なって、(i) 水素原子、(ii) 置換基として、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジ置換されているもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、カルボキシル基またはC2-7 アルコキシカルボニル基を有しているもよいC1-6 アルキル基、

(iii) ハロゲン原子、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基およびC1-6 アルキル基でモノーもしくはジ置換されているもよいアミノ基から選ばれる1～5個の置換基で置換されているもよいC7-13 アラルキル基、または(iv) C2-7 アルコキシカルボニル基である上記

1)記載の性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤；

【0010】7) R^4 および R^6 が水素原子である上記

1)記載の性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤；

8) R^5 が水素原子である上記1)記載の性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤；

9) 性ホルモン依存性疾患の予防または治療剤である上記1)記載の拮抗剤；

10) 性ホルモン依存性疾患が性ホルモン依存性癌であ

る上記9)記載の拮抗剤；

11) 性ホルモン依存性癌が前立腺癌、子宮癌もしくは乳癌である上記10)記載の拮抗剤；

12) 性ホルモン依存性疾患が前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫または思春期早発症である上記9)記載の拮抗剤；

13) 妊娠調節剤である上記1)記載の拮抗剤；および

14) 月経周期調節剤である上記1)記載の拮抗剤に関する。

【0011】本明細書中で用いられる各種用語について以下に詳述する。「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられ、なかでもフッ素原子、塩素原子、臭素原子が好ましい。「C1-6 アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピルなどが挙げられ、なかでもメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルなどのC1-4 アルキル基が好ましい。「C2-6 アルケニル基」としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-1-ブテニル、2-メチル-1-ブテニル、3-メチル-1-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-メチル-1-ペンテニル、2-メチル-1-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、2-エチル-1-ブテニルなどが挙げられ、なかでもビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニルなどのC2-4 アルケニル基が好ましい。「C3-6 シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。「C6-10 アリール基」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが挙げられ、なかでもフェニルが好ましい。「C7-13 アラルキル基」としては、例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、(1-ナフチル)メチル、(2-ナフチル)メチル、ベンズヒドリルなどが挙げられ、なかでもベンジル、フェネチルなどが好ましい。

【0012】「C1-6 アルコキシ基」としては、例えば

メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、tert-ペンチルオキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、1,2-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、1,1-ジメチルブトキシ、2,2-ジメチルブトキシ、3,3-ジメチルブトキシ、2-エチルブトキシなどが挙げられ、なかでもメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシなどのC1-4 アルコキシ基が好ましい。

【0013】「C2-7 アルコキシカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル、tert-ペンチルオキシカルボニルなどが挙げられ、なかでもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなどのC2-4 アルコキシカルボニル基が好ましい。「C8-14 アラルキルオキシカルボニル基」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなどが挙げられる。「C1-7 アシル基」としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイルなどのC1-7 アルカノイル基；例えばアクリロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイルなどのC3-7 アルケノイル基；例えばシクロプロパンカルボニル基、シクロブタンカルボニル基、シクロペンタンカルボニル基、シクロヘキサンカルボニル基などのC4-7 シクロアルキルカルボニル基；ベンゾイルなどが挙げられる。

「C7-11 アリールカルボニル基」としては、例えばベンゾイル、ナフトイルなどが挙げられる。

【0014】「C1-6 アルキル基でモノーもしくはジ置換されていてもよいアミノ基」におけるC1-6 アルキル基としては、上記した「C1-6 アルキル基」と同様のものが挙げられる。C1-6 アルキル基でモノーもしくはジ置換されたアミノ基としては、例えばメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N-メチル-N-プロピルアミノ、N-エチル-N-プロピルアミノなどが挙げられる。「環状アミノ基」としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジノ、1-パーヒドロアゼピニル、ピロール-1-イル、インドリル、イソインドリル、インドリニルなどが挙げられる。「5～7員環状アミノ基」としては、例えば1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジノ、1-パーヒドロアゼピニル、ピロー

ル-1-イルなどが挙げられる。「含窒素芳香族複素環基」としては、例えば環構成原子として少なくとも1個以上の窒素原子を含有し、さらに炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5～7員の芳香族複素環基が挙げられる。該「含窒素芳香族複素環基」の好適な例としては、例えばピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニルなどが挙げられる。「C1-7 アシルアミノ基」におけるC1-7 アシルとしては、上記した「C1-7 アシル基」と同様のものが挙げられる。該C1-7 アシルアミノ基の好適な例としては、例えばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノなどが挙げられる。

【0015】「C1-6 アルキルチオ基」、「C1-6 アルキルスルフィニル基」および「C1-6 アルキルスルホニル基」におけるC1-6 アルキルとしては、上記した「C1-6 アルキル基」と同様のものが挙げられる。「C7-13 アラルキルチオ基」、「C7-13 アラルキルスルフィニル基」および「C7-13 アラルキルスルホニル基」におけるC7-13 アラルキルとしては、上記した「C7-13 アラルキル基」と同様のものが挙げられる。

【0016】一般式(I)中、環Aで示される「置換されていてもよいフェニル基」において、フェニル基上の置換基としては、例えば(i)ニトロ基、(ii)ハロゲン原子、水酸基、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジ置換されていてもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、カルボキシル基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC1-6 アルキル基、(iii)ハロゲン原子、水酸基、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジ置換されていてもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、カルボキシル基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC2-6 アルケニル基、(iv)ハロゲン原子、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基およびC1-6 アルキル基でモノーもしくはジ置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC7-13 アラルキル基、

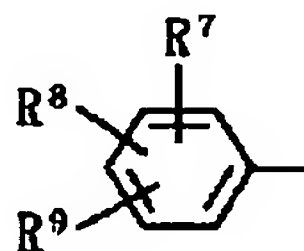
(v) C3-7 シクロアルキル基、(vi)カルボキシル基、C2-7 アルコキシカルボニル基、C8-14 アラルキルオキシカルボニル基、またはC1-7 アシル基、(vii)ハロゲン原子、(viii)置換基として、C1-6 アルキル基、C3-6 シクロアルキル基、C6-10 アリール

基またはC7-13 アラルキル基を有していてもよい水酸基
 (ここで、C1-6 アルキル基、C3-6 シクロアルキル基、
 C6-10 アリール基およびC7-13 アラルキル基は、それぞ
 れハロゲン原子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルコキシ
 基、ニトロ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジ
 置換されていてもよいアミノ基、5～7員環状アミノ
 基、シアノ基、カルボキシル基、C2-7 アルコキシカル
 ボニル基および含窒素芳香族複素環基から選ばれる1～
 5個の置換基で置換されていてもよい)、(i x) C
 1-6 アルキルチオ基、C7-13 アラルキルチオ基、C1-6 ア
 ルキルスルフィニル基、C7-13 アラルキルスルフィニル
 基、C1-6 アルキルスルホニル基またはC7-13 アラルキ
 ルスルホニル基、(x) C1-6 アルキル基、C3-6 シクロ
 アルキル基、C6-10 アリール基、C7-13 アラルキル基、
 C2-7 アルコキシカルボニル基およびC1-7 アシル基から
 選ばれる1～2個の置換基でそれぞれ置換されていても
 よいアミノ基または環状アミノ基、(x i) ハロゲン原
 子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルコキシ基、アミノ基お
 よびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～3
 個の置換基で置換されていてもよいC6-10 アリール基、
 (x i i) シアノ基、および(x i i i) それぞれC
 1-6 アルキル基、C6-10 アリール基またはC7-13 アラル
 キル基で置換されていてもよいカルバモイル基、カルバ
 モイルオキシ基、カルバゾイル基またはウレイド基が挙
 げられる。フェニル基上の置換基の数は、1～5個、好
 ましくは1～3個である。

【0017】また、環Aで示される「置換されていても
 よいフェニル基」において、フェニル基が2個の置換基
 を有する場合、これらの置換基が互いに結合することによ
 って環を形成していてもよい。このようにフェニル基
 が置換基と形成する環の例としては、例えばインドール、
 イソインドール、インドリン、イソインドリン、メ
 チレンジオキシベンゼン、ジヒドロベンゾフラン、ベン
 ゾフラン、イソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェ
 ン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、クロメ
 ン、クロマン、イソクロマン、キノリン、イソキノリン
 などが挙げられる。これらの環は、置換可能な位置に、
 フェニル基上の置換基として上述した置換基を1～3個
 有していてもよい。

【0018】環Aで示される「置換されていてもよいフ
 ェニル基」は、好ましくは式

【化7】



【式中、R⁷、R⁸およびR⁹は、同一又は異なって、

(i) 水素原子、(i i) ニトロ基、(i i i) ハロゲン
 原子、水酸基、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基
 でモノーもしくはジ置換されていてもよいアミノ基、

5～7員環状アミノ基、カルボキシル基およびC2-7 ア
 ルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で
 置換されていてもよいC1-6 アルキル基、(i v) ハロ
 ゲン原子、水酸基、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル
 基でモノーもしくはジ置換されていてもよいアミノ
 基、5～7員環状アミノ基、カルボキシル基およびC
 2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置
 換基で置換されていてもよいC2-6 アルケニル基、

(v) ハロゲン原子、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキ
 ル基およびC1-6 アルキル基でモノーもしくはジ置換
 されていてもよいアミノ基から選ばれる1～5個の置換
 基で置換されていてもよいC7-13 アラルキル基、(v
 i) C3-7 シクロアルキル基、(v i i) カルボキシル
 基、C2-7 アルコキシカルボニル基、C8-14 アラルキル
 オキシカルボニル基、またはC1-7 アシル基、(v i i
 i) ハロゲン原子、(i x) 置換基として、C1-6 アル
 キル基、C3-6 シクロアルキル基、C6-10 アリール基ま
 たはC7-13 アラルキル基を有していてもよい水酸基(こ
 こで、C1-6 アルキル基、C3-6 シクロアルキル基、C
 6-10 アリール基およびC7-13 アラルキル基は、それぞ
 れハロゲン原子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルコキシ基、
 ニトロ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジ置換
 されていてもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、シ
 アノ基、カルボキシル基、C2-7 アルコキシカルボニル
 基および含窒素芳香族複素環基から選ばれる1～5個の
 置換基で置換されていてもよい)、(x) C1-6 アルキ
 ルチオ基、C7-13 アラルキルチオ基、C1-6 アルキルス
 ルフィニル基、C7-13 アラルキルスルフィニル基、C
 1-6 アルキルスルホニル基またはC7-13 アラルキルスル
 ホニル基、(x i) C1-6 アルキル基、C3-6 シクロアル
 キル基、C6-10 アリール基、C7-13 アラルキル基、C
 2-7 アルコキシカルボニル基およびC1-7 アシル基から選
 ばれる1～2個の置換基でそれぞれ置換されていてもよ
 いアミノ基または環状アミノ基、(x i i) ハロゲン原
 子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルコキシ基、アミノ基お
 よびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～3
 個の置換基で置換されていてもよいC6-10 アリール基、
 (x i i i) シアノ基、または(x i v) それぞれC
 1-6 アルキル基、C6-10 アリール基またはC7-13 アラル
 キル基で置換されていてもよいカルバモイル基、カルバ
 モイルオキシ基、カルバゾイル基またはウレイド基を示
 し、R⁷とR⁸とが結合して環を形成していてもよい)で
 表される基を示す。

【0019】ここで、R⁷とR⁸とが結合することによ
 り、フェニル基と形成する環としては、例えばインドール、
 イソインドール、インドリン、イソインドリン、メ
 チレンジオキシベンゼン、ジヒドロベンゾフラン、ベン
 ゾフラン、イソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェ
 ン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、クロメ
 ン、クロマン、イソクロマン、キノリン、イソキノリン

などが挙げられる。これらの環は、置換可能な位置に、フェニル基上の置換基として上述した置換基を1～3個有していてもよい。

【0020】 R^7 、 R^8 および R^9 は、好ましくは、同一又は異なって、(i) 水素原子、(ii) ニトロ基、(iii) ハロゲン原子、水酸基、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、カルボキシル基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC1-6 アルキル基、(iv) ハロゲン原子、水酸基、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、カルボキシル基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC2-6 アルケニル基、(v) ハロゲン原子、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基およびC1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC7-13 アラルキル基、(vi) カルボキシル基、C2-7 アルコキシカルボニル基、C8-14 アラルキルオキシカルボニル基、またはC1-7 アシル基、(vii) ハロゲン原子、(viii) 置換基として、C1-6 アルキル基またはC7-13 アラルキル基を有していてもよい水酸基（ここで、C1-6 アルキル基およびC7-13 アラルキル基は、それぞれハロゲン原子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、シアノ基、カルボキシル基、C2-7 アルコキシカルボニル基および含窒素芳香族複素環基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい）、(ix) C1-6 アルキルチオ基、C7-13 アラルキルチオ基、C1-6 アルキルスルフィニル基、C7-13 アラルキルスルフィニル基、C1-6 アルキルスルホニル基またはC7-13 アラルキルスルホニル基、(x) C1-6 アルキル基、C3-6 シクロアルキル基、C6-10 アリール基、C7-13 アラルキル基、C2-7 アルコキシカルボニル基およびC1-7 アシル基から選ばれる1～2個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいアミノ基または環状アミノ基、(xi) ハロゲン原子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルコキシ基、アミノ基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC6-10 アリール基、または(xii) それぞれC1-6 アルキル基、C6-10 アリール基またはC7-13 アラルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバゾイル基またはウレイド基である。

【0021】一般式(I)中、環Bで示される「置換されていてもよい環状基」における環状基としては、C6-12 アリール基、芳香族複素環基および非芳香族複素環基が挙げられる。該C6-12 アリール基としては、例えば

フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アセナフチレニル、ビフェニルなどが挙げられる。該芳香族複素環基としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニルなどの、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5～7員の芳香族単環式複素環基；例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、キナゾリル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボニル、 β -カルボニル、 γ -カルボニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、インドリジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニルなどの、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし5個含有する2環性または3環性芳香族縮合複素環などが挙げられる。該非芳香族複素環基としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピペリジニルなどが挙げられる。環状基は、好ましくはC6-12 アリール基および芳香族複素環基、さらに好ましくはC6-12 アリール基、特に好ましくはフェニル基である。

【0022】環Bで示される「置換されていてもよい環状基」における環状基上の置換基としては、例えば

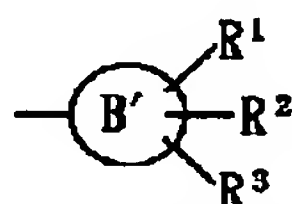
(i) ハロゲン原子、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、カルボキシル基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC1-6 アルキル基、(ii) C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から

選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC2-6アルケニル基、(i i i)ハロゲン原子、C1-6アルコキシ基、C1-6アルキル基、C1-6アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基およびカルボキシル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC7-13アラルキル基、(i v)カルボキシル基、C2-7アルコキシカルボニル基、C8-14アラルキルオキシカルボニル基、またはC1-7アシル基、(v)ハロゲン原子、(v i)置換基として、C1-6アルキル基、C3-6シクロアルキル基、C6-10アリール基またはC7-13アラルキル基を有していてもよい水酸基(ここで、C1-6アルキル基、C3-6シクロアルキル基、C6-10アリール基およびC7-13アラルキル基は、それぞれハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、C1-6アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、カルボキシル基およびC2-7アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい)、(v i i)C1-6アルキルチオ基、C7-13アラルキルチオ基、C1-6アルキルスルフィニル基、C7-13アラルキルスルフィニル基、C1-6アルキルスルホニル基またはC7-13アラルキルスルホニル基、(v i i i)C1-6アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基およびC2-7アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC7-11アリールカルボニル基およびC1-6アルキル基から選ばれる1～2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、環状アミノ基またはC1-7アシルアミノ基、(i x)それぞれC1-6アルキル基、C6-10アリール基またはC7-13アラルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバゾイル基またはウレイド基、および(x)ニトロ基が挙げられる。環状基上の置換基の数は、1～5個、好ましくは1～3個である。

【0023】また、環Bで示される「置換されていてもよい環状基」において、環状基が2個の置換基を有する場合、これらの置換基が互いに結合することによって環を形成していてもよい。このように環状基が置換基と形成する環の例としては、例えばインドリン、イソインドリン、メチレンジオキシベンゼン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、クロメン、クロマン、イソクロマン、ナフチリジンなどが挙げられる。これらの環は、置換可能な位置に1～2個のC1-6アルキル基を有していてもよい。

【0024】環Bで示される「置換されていてもよい環状基」は、好ましくは式

【化8】



【式中、環B'は、(i) C6-12アリール基、(i i)

芳香族複素環基または(i i i)非芳香族複素環基を示し; R¹、R²およびR³は、同一又は異なって、(i)水素原子、(i i)ハロゲン原子、C1-6アルコキシ基、C1-6アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、カルボキシル基およびC2-7アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC1-6アルキル基、(i i i)C1-6アルコキシ基、C1-6アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基およびC2-7アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC2-6アルケニル基、(i v)ハロゲン原子、C1-6アルコキシ基、C1-6アルキル基、C1-6アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、カルボキシル基およびC2-7アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC7-13アラルキル基、(v)カルボキシル基、C2-7アルコキシカルボニル基、C8-14アラルキルオキシカルボニル基、またはC1-7アシル基、(v i)ハロゲン原子、(v i i)置換基として、C1-6アルキル基、C3-6シクロアルキル基、C6-10アリール基またはC7-13アラルキル基を有していてもよい水酸基(ここで、C1-6アルキル基、C3-6シクロアルキル基、C6-10アリール基およびC7-13アラルキル基は、それぞれハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、C1-6アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、カルボキシル基およびC2-7アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい)、(v i i i)C1-6アルキルチオ基、C7-13アラルキルチオ基、C1-6アルキルスルフィニル基、C7-13アラルキルスルフィニル基、C1-6アルキルスルホニル基またはC7-13アラルキルスルホニル基、(i x)C1-6アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基およびC2-7アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC7-11アリールカルボニル基およびC1-6アルキル基から選ばれる1～2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、環状アミノ基またはC1-7アシルアミノ基、(x)それぞれC1-6アルキル基、C6-10アリール基またはC7-13アラルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバゾイル基またはウレイド基、または(x i)ニトロ基を示し、R¹とR²とが結合して環を形成していてもよい]で示される基である。

【0025】ここで、R¹とR²とが結合することにより、環状基と形成する環としては、例えばインドリン、イソインドリン、メチレンジオキシベンゼン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、クロメン、クロマン、イソクロマン、ナフチリジンなどが挙げられる。これらの環は、置換可能な位置に1～2個のC1-6アルキル基を有していてもよい。

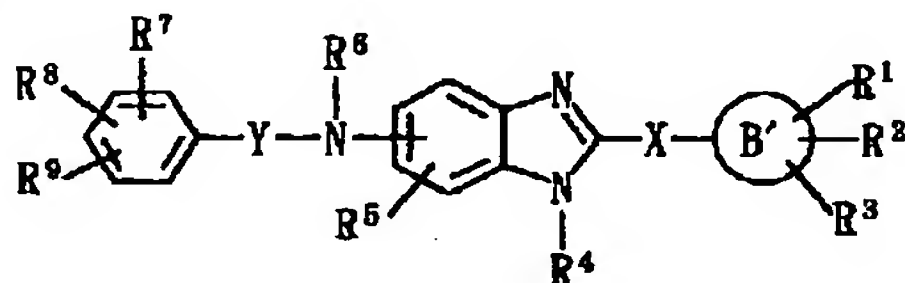
【0026】環B'で示されるC6-12アリール基、芳香

族複素環基および非芳香族複素環基としては、それぞれ環Bで示される「置換されていてもよい環状基」における環状基として例示したC6-12 アリール基、芳香族複素環基および非芳香族複素環基と同様のものが挙げられる。

【0027】R¹、R²およびR³は、好ましくは、同一又は異なって、(i) 水素原子、(ii) ハロゲン原子、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、カルボキシル基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC1-6 アルキル基、(iii) カルボキシル基、C2-7 アルコキシカルボニル基、またはC1-7 アシル基、(iv) ハロゲン原子、(v) 置換基として、C1-6 アルキル基またはC7-13 アラルキル基を有していてもよい水酸基（ここで、C1-6 アルキル基およびC7-13 アラルキル基は、それぞれハロゲン原子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、カルボキシル基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい）、(vi) C1-6 アルキルチオ基、C7-13 アラルキルチオ基、C1-6 アルキルスルフィニル基、C7-13 アラルキルスルフィニル基、C1-6 アルキルスルホニル基またはC7-13 アラルキルスルホニル基、(vii) C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC7-11 アリールカルボニル基およびC1-6 アルキル基から選ばれる1～2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、環状アミノ基またはC1-7 アシルアミノ基、(viii) それぞれC1-6 アルキル基、C6-10 アリール基またはC7-13 アラルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバゾイル基またはウレイド基、または(ix) ニトロ基である。

【0028】一般式(I)で表される化合物は、好ましくは一般式(II)

【化9】



〔式中、R¹、R²およびR³は、同一又は異なって、

(i) 水素原子、(ii) ハロゲン原子、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、カルボキシル基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC1-6 アルキル基、(iii) C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくは

ジー置換されていてもよいアミノ基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC2-6 アルケニル基、(iv) ハロゲン原子、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基およびC1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC7-13 アラルキル基、(v) カルボキシル基、C2-7 アルコキシカルボニル基、C8-14 アラルキルオキシカルボニル基、またはC1-7 アシル基、(vi) ハロゲン原子、(vii) 置換基として、C1-6 アルキル基、C3-6 シクロアルキル基、C6-10 アリール基またはC7-13 アラルキル基を有していてもよい水酸基（ここで、C1-6 アルキル基、C3-6 シクロアルキル基、C6-10 アリール基およびC7-13 アラルキル基は、それぞれハロゲン原子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、カルボキシル基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよい）、(viii) C1-6 アルキルチオ基、C7-13 アラルキルチオ基、C1-6 アルキルスルフィニル基、C7-13 アラルキルスルフィニル基、C1-6 アルキルスルホニル基またはC7-13 アラルキルスルホニル基、(ix) C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC7-11 アリールカルボニル基およびC1-6 アルキル基から選ばれる1～2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、環状アミノ基またはC1-7 アシルアミノ基、(x) それぞれC1-6 アルキル基、C6-10 アリール基またはC7-13 アラルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバゾイル基またはウレイド基、または(xi) ニトロ基を示し、R¹とR²とが結合して環を形成していてもよく；

【0029】R⁴およびR⁶は、同一又は異なって、

(i) 水素原子、(ii) 置換基として、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、カルボキシル基またはC2-7 アルコキシカルボニル基を有していてもよいC1-6 アルキル基、(iii) C2-6 アルケニル基、(iv) C3-7 シクロアルキル基、(v) ハロゲン原子、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基およびC1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC7-13 アラルキル基、または(vi) C2-7 アルコキシカルボニル基を示し；R⁵は、(i) 水素原子、(ii) ハロゲン原子、(iii) C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されていてもよいアミノ基またはハロゲン原子で置換されていてもよいC1-6 アルキル基、(iv) C1-6 アルコキシ基、(v) C2-7 アルコキシカルボニル

基、(v i) C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されているもよいアミノ基、または(v i i) C1-6 アルキル基またはC7-13 アラルキル基で置換されているもよいカルバモイル基を示し；

【0030】R⁷、R⁸およびR⁹は、同一又は異なつて、(i) 水素原子、(i i) ニトロ基、(i i i) ハロゲン原子、水酸基、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されているもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、カルボキシル基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されているもよいC1-6 アルキル基、(i v) ハロゲン原子、水酸基、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されているもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、カルボキシル基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～5個の置換基で置換されているもよいC2-6 アルケニル基、

(v) ハロゲン原子、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基およびC1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されているもよいアミノ基から選ばれる1～5個の置換基で置換されているもよいC7-13 アラルキル基、(v i) C3-7 シクロアルキル基、(v i i) カルボキシル基、C2-7 アルコキシカルボニル基、C8-14 アラルキルオキシカルボニル基、またはC1-7 アシル基、(v i i i) ハロゲン原子、(i x) 置換基として、C1-6 アルキル基、C3-6 シクロアルキル基、C6-10 アリール基またはC7-13 アラルキル基を有しているもよい水酸基（ここで、C1-6 アルキル基、C3-6 シクロアルキル基、C6-10 アリール基およびC7-13 アラルキル基は、それぞれハロゲン原子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルコキシ基、ニトロ基、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されているもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、シアノ基、カルボキシル基、C2-7 アルコキシカルボニル基および含窒素芳香族複素環基から選ばれる1～5個の置換基で置換されているもよい）、(x) C1-6 アルキルチオ基、C7-13 アラルキルチオ基、C1-6 アルキルスルフィニル基、C7-13 アラルキルスルフィニル基、C1-6 アルキルスルホニル基またはC7-13 アラルキルスルホニル基、(x i) C1-6 アルキル基、C3-6 シクロアルキル基、C6-10 アリール基、C7-13 アラルキル基、C2-7 アルコキシカルボニル基およびC1-7 アシル基から選ばれる1～2個の置換基でそれぞれ置換されているもよいアミノ基または環状アミノ基、(x i i) ハロゲン原子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルコキシ基、アミノ基およびC2-7 アルコキシカルボニル基から選ばれる1～3個の置換基で置換されているもよいC6-10 アリール基、

(x i i i) シアノ基、または(x i v) それぞれC1-6 アルキル基、C6-10 アリール基またはC7-13 アラルキル基で置換されているもよいカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバゾイル基またはウレイド基を示し、R⁷とR⁸とが結合して環を形成しているもよく；X

は(i) 結合手、(i i) C1-6 アルキレン鎖、(i i i) C2-6 アルケニレン鎖、(i v) C1-6 アルキレンーアミノカルボニル鎖、または(v) C1-6 アルキレンーオキシカルボニルアミノ鎖を示し；Yは-CO-、-SO₂-、-NHCO-、C1-6 アルキレンーカルボニル鎖、C2-6 アルケニレンーカルボニル鎖またはC1-6 アルキレン鎖を示し；環B'は(i) C6-12 アリール基、

(i i) 芳香族複素環基または(i i i) 非芳香族複素環基を示す；ただし、R⁷、R⁸およびR⁹のうち、少なくとも1つは水素原子以外の基であり、5-(4-アミノベンゾイル)アミノ-2-[4-(4-アミノベンゾイル)アミノフェニル]ベンズイミダゾール、5-(3-クロロ-6-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-2-(4-ニトロフェニル)ベンズイミダゾール、5-(4-ニトロベンゾイル)アミノ-2-(4-ニトロフェニル)ベンズイミダゾール、N-[2-(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキシ-5-イソベンゾフラン)ベンズイミダゾール-5-イル]-1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキシ-5-イソベンゾフランカルボキサミドおよび2-(3,4-ジカルボキシフェニル)-5-(4-カルボキシベンゾイルアミノ)ベンズイミダゾールを除く]で表される化合物である。

【0031】一般式(I)および(II)中、R⁴およびR⁶は、同一又は異なつて、(i) 水素原子、(i i) 置換基として、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されているもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、カルボキシル基またはC2-7 アルコキシカルボニル基を有しているもよいC1-6 アルキル基、(i i i) C2-6 アルケニル基、(i v) C3-7 シクロアルキル基、(v) ハロゲン原子、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基およびC1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されているもよいアミノ基から選ばれる1～5個の置換基で置換されているもよいC7-13 アラルキル基、または(v i) C2-7 アルコキシカルボニル基を示す。R⁴およびR⁶は、好ましくは、同一又は異なつて、(i) 水素原子、(i i) 置換基として、C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されているもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、カルボキシル基またはC2-7 アルコキシカルボニル基を有しているもよいC1-6 アルキル基、(i i i) ハロゲン原子、C1-6 アルコキシ基、C1-6 アルキル基およびC1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されているもよいアミノ基から選ばれる1～5個の置換基で置換されているもよいC7-13 アラルキル基、または(i v) C2-7 アルコキシカルボニル基であり、さらに好ましくは水素原子である。

【0032】一般式(I)および(II)中、R⁵は、

(i) 水素原子、(i i) ハロゲン原子、(i i i) C1-6 アルキル基でモノーもしくはジー置換されているもよいアミノ基またはハロゲン原子で置換されているもよいC1-6 アルキル基、(i v) C1-6 アルコキシ基、

(v) C₂₋₇ アルコキシカルボニル基、(v i) C₁₋₆ アルキル基でモノーもしくはジ置換されていてもよいアミノ基、または(v i i) C₁₋₆ アルキル基またはC₇₋₁₃ アラルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基を示す。R⁵は、好ましくは水素原子である。

【0033】一般式(I)および(II)中、Xは(i)結合手、(i i) C₁₋₆ アルキレン鎖、(i i i) C₂₋₆ アルケニレン鎖、(i v) C₁₋₆ アルキレンーアミノカルボニル鎖(C₁₋₆ アルキレンーNHCOー)または(v) C₁₋₆ アルキレンーオキシカルボニルアミノ鎖(C₁₋₆ アルキレンーOCO NHー)を示す。ここで、「C₁₋₆ アルキレン鎖」、「C₁₋₆ アルキレンーアミノカルボニル鎖」および「C₁₋₆ アルキレンーオキシカルボニルアミノ鎖」におけるC₁₋₆ アルキレンとしては、前記した「C₁₋₆ アルキル基」から1個の水素原子を除去することにより得られる基が挙げられる。該C₁₋₆ アルキレンの好適な例としては、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、エチルエチレン、ペンチレン、ヘキシレンなどが挙げられる。また、「C₂₋₆ アルケニレン鎖」におけるC₂₋₆ アルケニレンとしては、前記した「C₂₋₆ アルケニル基」から1個の水素原子を除去することにより得られる基が挙げられる。該C₂₋₆ アルケニレンの好適な例としては、例えばビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレンなどが挙げられる。

【0034】一般式(I)および(II)中、Yは—CO—、—SO₂—、—NHCO—、C₁₋₆ アルキレンーカルボニル鎖(C₁₋₆ アルキレンーCOー)、C₂₋₆ アルケニレンーカルボニル鎖(C₂₋₆ アルケニレンーCOー)またはC₁₋₆ アルキレン鎖を示す。ここで、「C₁₋₆ アルキレンーカルボニル鎖」および「C₁₋₆ アルキレン鎖」におけるC₁₋₆ アルキレンとしては、上記Xとして例示したC₁₋₆ アルキレンと同様のものが挙げられる。また、「C₂₋₆ アルケニレンーカルボニル鎖」におけるC₂₋₆ アルケニレンとしては、上記Xとして例示したC₂₋₆ アル

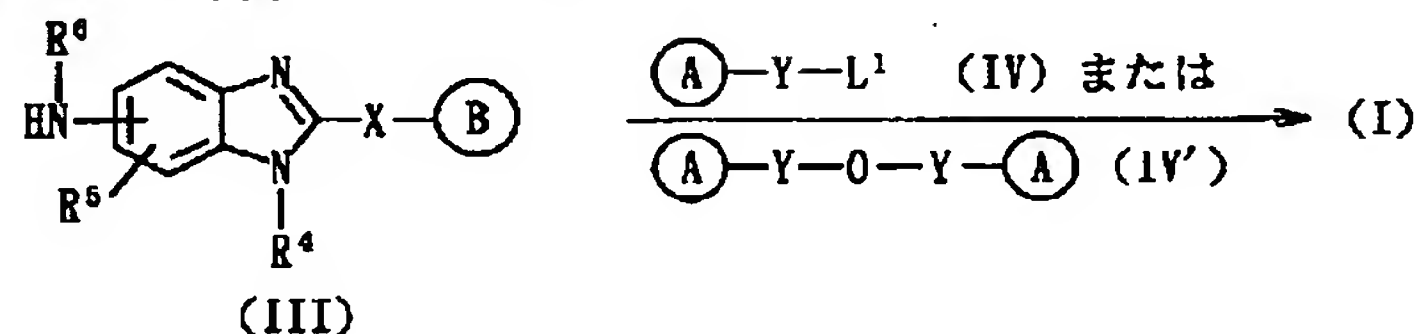
ケニレンと同様のものが挙げられる。

【0035】一般式(I)で表される化合物の薬学的に許容される塩としては、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好ましい例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'—ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好ましい例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好ましい例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p—トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。一般式(I)で表される化合物またはその塩が不斉炭素を有し、光学活性体の混合物(ラセミ体)として得られる場合には、通常の光学分割手段により、それぞれの光学活性体に分離することができる。

【0036】以下、一般式(I)で表される化合物の製造法について説明する。一般式(I)で表される化合物は、以下に示す【製造法1】～【製造法14】、あるいはこれに準ずる方法によって製造することができる。

【製造法1】

【化10】



(式中、環A、環B、R⁴、R⁵、R⁶、XおよびYは前記と同意義を示し、L¹は脱離基を示す。)

【0037】L¹で示される脱離基としては、ハロゲン原子；ハロゲン原子で1～3個置換されていてもよいC₁₋₆ アルキルスルホニルオキシ基(例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ブタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等)；ハロゲン原子で1～4個置換されていてもよいC₆₋₁₀ アリールスルホニルオキシ基(例、ベンゼンスルホニルオキ

シ、p—トルエンスルホニルオキシ、p—プロモベンゼンスルホニルオキシ、メシチレンスルホニルオキシ等)；ハロゲン原子で1～3個置換されていてもよいC₁₋₆ アシルオキシ基(例、アセトキシ、プロピオニルオキシ、トリフルオロアセトキシ等)；ハロゲン原子で1～3個置換されていてもよいC₂₋₇ アルコキシカルボニルオキシ基(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、イソプロポキシカルボニルオキシ、2, 2, 2—トリクロロエトキシカルボニルオキシ

等) ; C8-14 アラルキルオキシカルボニルオキシ基
(例、ベンジルオキシカルボニルオキシ等) ; 水酸基等
が挙げられる。

【0038】化合物(I)は、例えば塩基の存在下に、
化合物(III)と化合物(IV)又は化合物(IV')とを反
応させることにより製造することができる。塩基として
は、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の
炭酸水素酸のアルカリ金属又はアルカリ土類金属塩、例
えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸のアルカリ
金属又はアルカリ土類金属塩、例えば水酸化ナトリウ
ム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等のアルカリ金
属又はアルカリ土類金属の水酸化物、例えば水素化ナト
リウム、水素化カリウム等のアルカリ金属又はアルカリ
土類金属の水素化物等の無機塩基 ; 例えばトリエチルア
ミン、トリブチルアミン等のアルキルアミン類、例えば
N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、ルチジン、コリ
ジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等の芳香族アミ
ン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-
エン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ
-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オ
クタン等の有機塩基などが挙げられる。これらの塩基は
単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種以
上を適宜の割合、例えば1 : 1ないし1 : 10の割合
(重量比)で混合して使用することができる。塩基の使用
量は、化合物(IV)又は化合物(IV')に対して、1
~10当量、好ましくは1~4当量である。化合物(I
V)又は化合物(IV')の使用量は、化合物(III)1モ
ルに対して、0. 5~6モル、好ましくは0. 8~2モ
ルである。

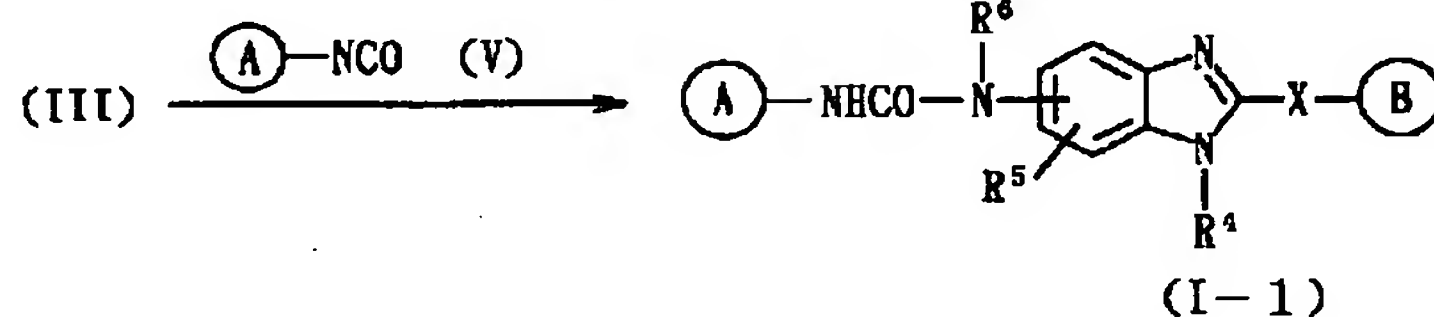
【0039】この反応では、必要に応じて活性化剤を用
いてもよい。活性化剤としては、例えばクロロギ酸メチ
ル、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソプロピル、クロ
ロギ酸2, 2, 2-トリクロロエチル等の例えばハロゲ
ン原子で1~3個置換されていてもよいC2-7クロロギ
酸アルキルエステル類 ; 例えばクロロギ酸ベンジル等の

C8-14クロロギ酸アラルキルエステル類 ; 例えばジシク
ロヘキシルカルボジジンミド等のカルボジイミド類 ; 例
えばシアノリン酸ジエチル等のシアノリン酸エステル類 ;
例えば三塩化リン等のハロゲン化リンなどが挙げられ
る。活性化剤の使用量は、化合物(IV)に対して、1~
10当量、好ましくは1~4当量である。反応は、反応
に悪影響を及ぼさない溶媒中で行うことが好ましい。こ
のような溶媒としては、例えば水 ; 例えばメタノール、
エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等の
アルコール類 ; 例えばベンゼン、トルエン、キシレン等
の芳香族炭化水素類 ; 例えばジクロロメタン、クロロホル
ム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素
類 ; 例えばヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の飽
和炭化水素類 ; 例えばジエチルエーテル、テトラヒドロ
フラン(THF)、ジオキサン等のエーテル類 ; 例えば
アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類 ; 例えばア
セトニトリル等のニトリル類 ; 例えばジメチルスルホキ
シド(DMSO)等のスルホキシド類 ; 例えばN, N-
ジメチルホルムアミド(DMF)、N, N-ジメチルア
セトアミド(DMA)等の酸アミド類 ; 例えば酢酸エチ
ル、酢酸ブチル等のエステル類 ; 例えばトリエチルアミ
ン、トリブチルアミン等のアルキルアミン類 ; 例えば
N, N-ジメチルアニリン、ピリジン等の芳香族アミン
などが挙げられる。これらの溶媒は単独で用いることも
できるし、また必要に応じて二種以上を適宜の割合、例
えば1 : 1~1 : 10の割合(重量比)で混合して用い
てもよい。反応温度は、-30~200℃、好ましくは
-10℃ないし用いた溶媒の沸点付近である。反応時間
は、通常10分ないし3日、好ましくは10分ないし1
2時間程度である。

【0040】一般式(I)においてYが-NHCO-で
ある化合物は、以下の【製造法2】によって製造するこ
とができる。

【製造法2】

【化11】



(式中、環A、環B、R⁴、R⁵、R⁶およびXは前記と
同意義を示す。)

【0041】化合物(I-1)は、塩基の存在下又は非
存在下に、化合物(III)と化合物(V)を反応させる
ことにより製造することができる。化合物(V)の使用
量は、化合物(III)1モルに対して、0. 5~6モ
ル、好ましくは0. 5~2モルである。塩基としては、
上記した【製造法1】で使用される塩基と同様のものが
挙げられる。塩基の使用量は、化合物(III)に対し

て、1~10当量、好ましくは1~4当量である。反応
は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行うことが好ま
しい。このような溶媒としては、上記した【製造法1】
で使用される溶媒と同様のものが挙げられる。反応温度
は、-30~200℃、好ましくは-10℃ないし用い
た溶媒の沸点付近である。反応時間は、通常10分ない
し3日、好ましくは10分ないし12時間程度である。

【0042】【製造法3】一般式(I)において環Aが
置換基としてアミノ基を有する化合物は、該アミノ基が

ニトロ基である化合物を還元することにより製造することができる。還元は、例えば1) 触媒の存在下での水素による接触還元、2) 触媒の存在下又は非存在下での金属水素化物による還元、3) 酸性、中性又はアルカリ性条件下での亜鉛、鉄、スズまたは塩化第一スズによる還元、4) 塩化第二鉄と活性炭存在下でのヒドラジンによる還元などにより行われる。ここで、接触還元の際に用いられる触媒としては、例えばパラジウム、パラジウム黒、パラジウム-炭素又は塩化パラジウム等のパラジウム系触媒；例えば白金、酸化白金又は白金黒等の白金系触媒；ロジウム又はラネーニッケル等が挙げられる。該触媒の使用量は、原料化合物に対して、0.01~10重量%、好ましくは0.1~20重量%である。接触還元の際に用いられる水素の圧力は、例えば1~300気圧、好ましくは1~60気圧である。金属水素化物による還元の際に用いられる触媒としては、例えば酢酸ニッケル、臭化ニッケル、炭酸ニッケル、塩化ニッケル、ギ酸ニッケル、水酸化ニッケル、硝酸ニッケル、酸化ニッケル、シアン化ニッケル、硫酸ニッケル等のニッケル化合物が挙げられる。また、金属水素化物としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムなどが挙げられる。亜鉛、鉄、スズまたは塩化第一スズによる還元において、亜鉛、鉄、スズおよび塩化第一スズの使用量は、原料化合物に対して、1~20当量、好ましくは1~5当量である。

【0043】ヒドラジンによる還元の際に用いられる塩化第二鉄の使用量は、原料化合物に対して、0.001~1当量、好ましくは0.001~0.1当量である。また、ヒドラジンの使用量は、原料化合物に対して、1~20当量、好ましくは1~5当量である。還元反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、例えば水；例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類；例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；例えばヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の飽和炭化水素類；例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン等のエーテル類；例えばアセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；例えばアセトニトリル等のニトリル類；例えばN,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N,N-ジメチルアセトアミド（DMA）等の酸アミド類；例えば酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類；例えば酢酸、プロピオン酸等のカルボン酸類などが挙げられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種以上を適宜の割合、例えば1:1ないし1:10の割合（重量比）で混合して用いてもよい。反応温度は、-30~200℃、好ましくは-10℃ないし用いた溶媒の沸点付近である。反応時間は、通常10分ないし3日、好ましくは10分ないし12時間程度である。

【0044】【製造法4】一般式（I）においてR⁴が1) アミノ基またはカルボキシル基で置換されたC₁₋₆アルキル基、または2) アミノ基で置換されたC₇₋₁₃アラルキル基である化合物は、これらのアミノ基またはカルボキシル基が保護された化合物から保護基を除去することによって製造することができる。同様に、一般式（I）において環Aまたは環Bが置換基として1) カルボキシル基、2) アミノ基、3) アミノ基またはカルボキシル基で置換されたC₁₋₆アルキル基、4) アミノ基またはカルボキシル基で置換されたC₂₋₆アルケニル基、5) アミノ基で置換されたC₇₋₁₃アラルキル基を有する化合物は、これらのアミノ基またはカルボキシル基が保護された化合物から保護基を除去することによって製造することができる。

【0045】ここで、アミノ基の保護基としては、例えばtert-ブトキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、9-アントリルメトキシカルボニル、1-メチル-1-(4-ピフェニル)エトキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、o-ニトロフェニルアセチル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2,4-ジクロロベンジルオキシカルボニル、イソニコチニルオキシカルボニル、トリチル、フタロイルなどが挙げられる。カルボキシル基の保護基としては、例えばベンジルオキシメチル、ベンジル、p-ニトロベンジル、ベンズヒドリルなどが挙げられる。

【0046】アミノ基またはカルボキシル基の保護基の除去は、例えばティ、ダブル、グリーンら、“プロテクティブ グループ イン オーガニック シンセシス”、1991、ウイリー アンド サンズ、インク、ニューヨーク（T. W. Green et al. “Protective Groups in Organic Synthesis”、John Wiley & Sons, Inc. New York）などに記載の方法又はそれに準じた方法によって行うことができる。具体的には、カルボキシル基の保護基を除去する方法としては、例えば酸による方法、塩基による方法、還元による方法、ヒドラジンによる方法、テトラブチルアンモニウムフルオリドによる方法、酢酸パラジウムによる方法などが挙げられ、これらは慣用の方法にしたがって行われる。酸による方法は、アミド、ウレタン、エステルなどを加水分解する一般的な方法の一つであり、例えばtert-ブトキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、9-アントリルメトキシカルボニル、1-メチル-1-(4-ピフェニル)エトキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニル、トリチルなどで保護されたアミノ基などの脱保護に用いられる。酸の好ましい例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸；例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸などの無機酸などが挙げら

れる。

【0047】塩基による方法は、酸による方法と同様にアミド、ウレタン、エステルなどを加水分解する一般的な方法の一つである。塩基の好ましい例としては、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウムなどの炭酸アルカリ土類金属、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどの酢酸アルカリ金属、リン酸カリウム、リン酸マグネシウムなどのリン酸アルカリ金属又はリン酸アルカリ土類金属、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウムなどのリン酸水素アルカリ金属ならびにアンモニア水などの無機塩基；又はトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなどの有機塩基などが挙げられる。

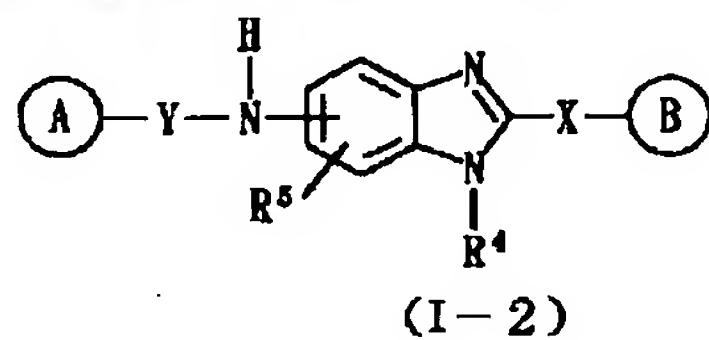
【0048】還元による方法は、例えばトリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、o-ニトロフェニルアセチル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2,4-ジクロロベンジルオキシカルボニル、イソニコチニルオキシカルボニル、トリチルなどで保護されたアミノ基又はベンジルオキシメチル、ベンジル、p-ニトロベンジル、ベンズヒドリルなどで保護されたカルボキシル基などの脱保護に適用される。使用される還元法の好ましい例としては、例えば水素化ホウ素ナトリウムによる還元、亜鉛／酢酸による還元、接触還元などが挙げられる。ヒドラジンによる方法は、例えばフタロイルで保護されたアミノ基（フタルイミド基）の脱保護に用いられる。テトラブチルアンモニウムフルオリドによる方法は、例えば2-トリメチルシリルカルバメート類ならびにシリルエステル類から保護基を除去し、それぞれアミノ基ならびにカルボキシル基を得る方法として用いられる。酢酸パラジウムによる方法は、例えばアリルエステルから保護基を除去してカルボキシル基を得る方法として用いられる。

【0049】【製造法5】一般式（I）において環Bが置換基としてC₂₋₇アルコキシカルボニル基またはC₂₋₇アルコキシカルボニル基で置換されたC₁₋₆アルキル基を有する化合物は、これらのC₂₋₇アルコキシカルボニル基の種類が異なる化合物をエステル交換することによって製造することができる。エステル交換は、原料化合物に塩基の存在下、目的化合物に対応するC₁₋₆アルコールを反応させることにより行われる。塩基としては、

上記した【製造法1】で使用される塩基と同様のものが挙げられる。塩基の使用量は、原料化合物に対して、0.1～10当量、好ましくは0.5～4当量である。C₁₋₆アルコールとしては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ヘプタノール、ヘキサノール、イソプロパノールなどが用いられる。C₁₋₆アルコールの使用量は、原料化合物1モルに対して、通常1～10モルである。また、C₁₋₆アルコールを溶媒として用いてもよい。反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類；例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；例えばヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の飽和炭化水素類；例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン等のエーテル類；例えばアセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；例えばアセトニトリル等のニトリル類；例えばジメチルスルホキシド（DMSO）等のスルホキシド類；例えばN,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N,N-ジメチルアセトアミド（DMA）等の酸アミド類；例えば酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類が挙げられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種以上を適宜の割合、例えば1：1ないし1：10の割合（重量比）で混合して用いてもよい。反応温度は、-30～200℃、好ましくは-10℃ないし用いた溶媒の沸点付近である。反応時間は、通常10分ないし3日、好ましくは10分ないし12時間程度である。

【0050】【製造法6】一般式（I）において環Bが置換基としてカルボキシル基またはカルボキシル基で置換されたC₁₋₆アルキル基を有する化合物は、これらのカルボキシル基がC₂₋₇アルコキシカルボニル基である化合物を加水分解することによって製造することができる。同様に、一般式（I）においてR⁴がカルボキシル基で置換されたC₁₋₆アルキル基である化合物は、このカルボキシル基がC₂₋₇アルコキシカルボニル基である化合物を加水分解することによって製造することができる。加水分解は、塩基の存在下に行われる。塩基としては、上記した【製造法1】で使用される塩基と同様のものが挙げられる。塩基の使用量は、原料化合物に対して、0.5～10当量、好ましくは1～4当量である。反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中に行うことが好ましい。このような溶媒としては、例えば水；例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類；例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；例えばヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサ

ン等の飽和炭化水素類；例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン等のエーテル類；例えばアセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；例えばアセトニトリル等のニトリル類；例えばジメチルスルホキシド（DMSO）等のスルホキシド類；例えばN、N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N、N-ジメチルアセトアミド（DMA）等の酸アミド類；例えば酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類が挙げられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種以上を適宜の割合、例えば1：1ないし10



（式中、環A、環B、R⁴、R⁵、XおよびYは前記と同意義を、L²は脱離基を、R^{6'}は（i）置換基として、C1-6アルキル基でモノーもしくはジ置換されていてもよいアミノ基、5～7員環状アミノ基、カルボキシル基またはC2-7アルコキシカルボニル基を有していてもよいC1-6アルキル基、（ii）C2-6アルケニル基、（iii）C3-7シクロアルキル基、（iv）ハロゲン原子、C1-6アルコキシ基、C1-6アルキル基、C1-6アルキル基でモノーもしくはジ置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1～5個の置換基で置換されていてもよいC7-13アラルキル基を示す。）

ここで、L²で示される脱離基としては、例えばハロゲン原子；例えばメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ブタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等の例えばハロゲン原子で1～3個置換されていてもよい炭素数1～6のアルキルスルホニルオキシ基；例えばベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、p-プロモベンゼンスルホニルオキシ、メシチレンスルホニルオキシ等の例えばハロゲン原子で1～4個置換されていてもよい炭素数6～10のアリールスルホキシ基等が挙げられる。

【0052】この反応は、塩基の存在下に行われる。塩基としては、上記した【製造法1】で使用される塩基と同様のものが挙げられる。塩基の使用量は、化合物（I-2）に対して、1～10当量、好ましくは1～4当量である。反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、上記した【製造法6】で使用される溶媒と同様のものが挙げられる。反応温度は、-30～200℃、好ましくは-10℃ないし用いた溶媒の沸点付近である。反応時間は、通常10分ないし3日、好ましくは10分ないし12時間程度である。

【0053】【製造法8】一般式（I）において環Aが置換基としてC1-6アルキル基、C6-10アリール基また

し1：10の割合（重量比）で混合して用いてもよい。反応温度は、-30～200℃、好ましくは-10℃ないし用いた溶媒の沸点付近である。反応時間は、通常10分ないし3日、好ましくは10分ないし12時間程度である。

【0051】一般式（I）で表される化合物は、以下の【製造法7】によっても製造することができる。

【製造法7】

【化12】



はC7-13アラルキル基でそれぞれ置換されていてもよいカルバモイル基またはカルバゾイル基を有する化合物は、このC1-6アルキル基、C6-10アリール基またはC7-13アラルキル基でそれぞれ置換されていてもよいカルバモイル基またはカルバゾイル基がカルボキシル基である化合物を、式：HNR¹²R¹³（式中、R¹²は水素原子、C1-6アルキル基、C6-10アリール基またはC7-13アラルキル基を；R¹³は水素原子、C1-6アルキル基、C6-10アリール基、C7-13アラルキル基または式-NR¹⁴R¹⁵（式中、R¹⁴およびR¹⁵は同一又は異なって水素原子、C1-6アルキル基、C6-10アリール基またはC7-13アラルキル基を示す）を示す）で表されるアミン類またはヒドラジン類とを、塩基の存在下又は非存在下に反応させることによって製造される。塩基としては、上記した【製造法1】で使用される塩基と同様のものが挙げられる。塩基の使用量は、原料化合物に対して、1～10当量、好ましくは1～4当量である。反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、上記した【製造法1】で使用される溶媒と同様のものが挙げられる。この反応では、必要に応じて活性化剤を用いることができる。活性化剤としては、上記した【製造法1】で使用される活性化剤と同様のものが挙げられる。活性化剤の使用量は原料化合物に対して、1～10当量、好ましくは1～4当量である。反応温度は、-30～200℃、好ましくは-10℃ないし用いた溶媒の沸点付近である。反応時間は、通常10分ないし3日、好ましくは10分ないし12時間程度である。

【0054】【製造法9】一般式（I）において環Bが4-ピペリジニルである化合物は、この4-ピペリジニルにおけるイミノ基が保護された化合物から保護基を除去することにより製造することができる。ここで、保護基としては、例えばホルミル、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフル

オロアセチル、アセトアセチル、*o*-ニトロアセチルなどアミドを形成するタイプの保護基；又は例えばtert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、*p*-メトキシベンジルカルボニル、*p*-ニトロベンジルカルボニル、2,4-ジクロロベンジルカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチメシリルエトキシカルボニル、1-メチル-1-(4-ピフェニル)エトキシカルボニル、9-フルオレニルオキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニルなどカルバメートを形成するタイプの保護基；ならびに

ベンジル、*p*-メトキシベンジル、トリチルなどが挙げられる。保護基の除去は、上記した【製造法4】と同様にして行うことができる。

【0055】【製造法10】上記した【製造法9】で得られた一般式(1)において環Bが4-ピペリジニルである化合物を、式： R^1-L^1 （式中、 R^1 および L^1 は前記と同意義を示す）で表される化合物と反応させることにより、一般式(1)において環Bが置換4-ピペリジニルである化合物を製造することができる。この反応は、

【0056】【製造法11】一般式(1)において環Bが置換基としてアミノ基を有する化合物を、式： $R^{16}NCO$ （式中、 R^{16} はC1-6アルキル基、C6-10アリール基またはC7-13アラルキル基を示す）で表されるイソシアヌ酸エステルとを反応させることによって、このアミノ基がC1-6アルキル基、C6-10アリール基またはC7-13アラルキル基で置換されたウレイド基である化合物が製造される。この反応は、上記した【製造法2】と同様にして行うことができる。

【0057】【製造法12】一般式(1)において環Bが置換基としてアミノ基を有する化合物を、式： $R^{17}-COL^1$ （式中、 R^{17} はC1-6アルキル基、C6-10アリール基またはC7-13アラルキル基を、 L^1 は前記と同意義を示す）で表される化合物とを反応させることによって、このアミノ基がC1-6アルキル基、C6-10アリール基またはC7-13アラルキル基で置換されたカルバモイル基である化合物が製造される。この反応は、上記した【製造法1】と同様にして行うことができる。

【0058】【製造法13】一般式(1)において環Bが置換基としてC1-6アルキルチオ基またはC7-13アラルキルチオ基を有する化合物を、酸化することによって、このC1-6アルキルチオ基またはC7-13アラルキルチオ基がそれぞれC1-6アルキルスルフィニル基もしくはC1-6アルキルスルホニル基またはC7-13アラルキルスルフィニル基もしくはC7-13アラルキルスルホニル基である化合物が製造される。酸化は、酸化剤の存在下に行われる。ここで酸化剤としては、例えば過酸化水素、例えば過安息香酸、*m*-クロロ過安息香酸などの過安息香酸類；例えば過塩素酸リチウム、過塩素酸銀、過塩素酸テトラブチルアンモニウムなどの過塩素酸塩；例えば過

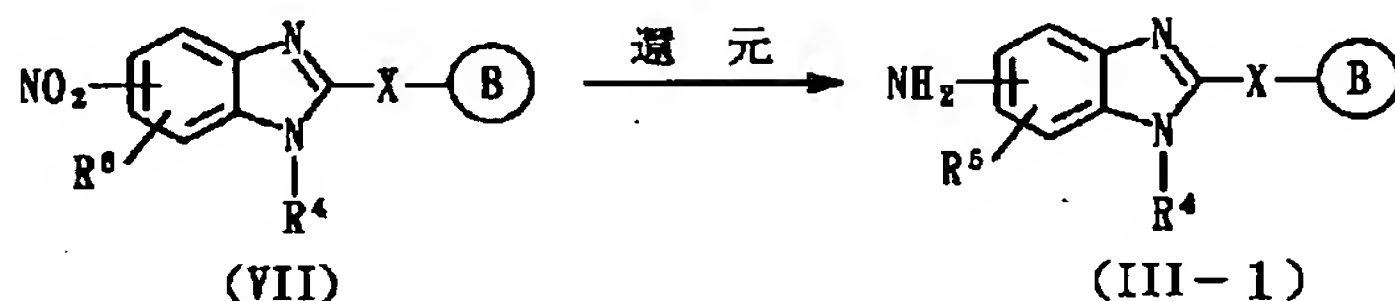
ヨウ素酸ナトリウムなどの過ヨウ素酸塩；例えばヨウ素、臭素、塩素などのハロゲン；*N*-ブロモコハク酸イミド、*N*-クロロコハク酸イミド、塩化スルフリル、クロラミンTなどが挙げられる。酸化剤の使用量は、原料化合物に対して、0.5~10当量、好ましくは0.9~3当量である。反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、例えば水；例えばメタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類；例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；例えばヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の飽和炭化水素類；例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン等のエーテル類；例えばアセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；例えばアセトニトリル等のニトリル類；例えば*N,N*-ジメチルホルムアミド（DMF）、*N,N*-ジメチルアセトアミド（DMA）等の酸アミド類；例えば酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類などが挙げられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種以上を適宜の割合、例えば1:1ないし1:10の割合（重量比）で混合して用いてもよい。反応温度は、-30~200℃、好ましくは-10℃ないし用いた溶媒の沸点付近である。反応時間は、通常5分ないし3日、好ましくは5分ないし12時間程度である。

【0059】【製造法14】一般式(1)において環Bが置換基として水酸基を有する化合物は、この水酸基が1)ハロゲン原子、C6-10アリール基、メトキシ、ベンジルオキシ、tert-ブトキシ、2-メトキシエトキシ、メチルチオなどから選ばれた1~4個の置換基を有していてもよいC1-6アルキル基、または2)ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、C6-10アリール基及びニトロ基から選ばれた1~4個の置換基を有していてもよいC7-13アラルキル基で置換された水酸基である化合物を脱保護することにより製造することができる。保護基の除去法としては、例えばギ酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸などの有機酸、又は例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸などの無機酸などを用いる方法；例えば亜鉛/酢酸による還元又は接触還元による方法；例えば臭化亜鉛、四塩化チタン、三臭化ホウ素などのルイス酸を用いる方法などが挙げられる。反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、上記した【製造法13】で使用される溶媒と同様のものが挙げられる。反応温度は、-30~200℃、好ましくは-10℃ないし用いた溶媒の沸点付近である。反応時間は、通常10分ないし3日、好ましくは10分ないし12時間程度である。

【0060】上記【製造法1】~【製造法14】におい

て、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換しても良く、また目的物が塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又は他の塩に変換することもできる。かくして得られた化合物 (I) またはその塩は、公知の手段、例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどによって反応混合物から単離、精製することができる。

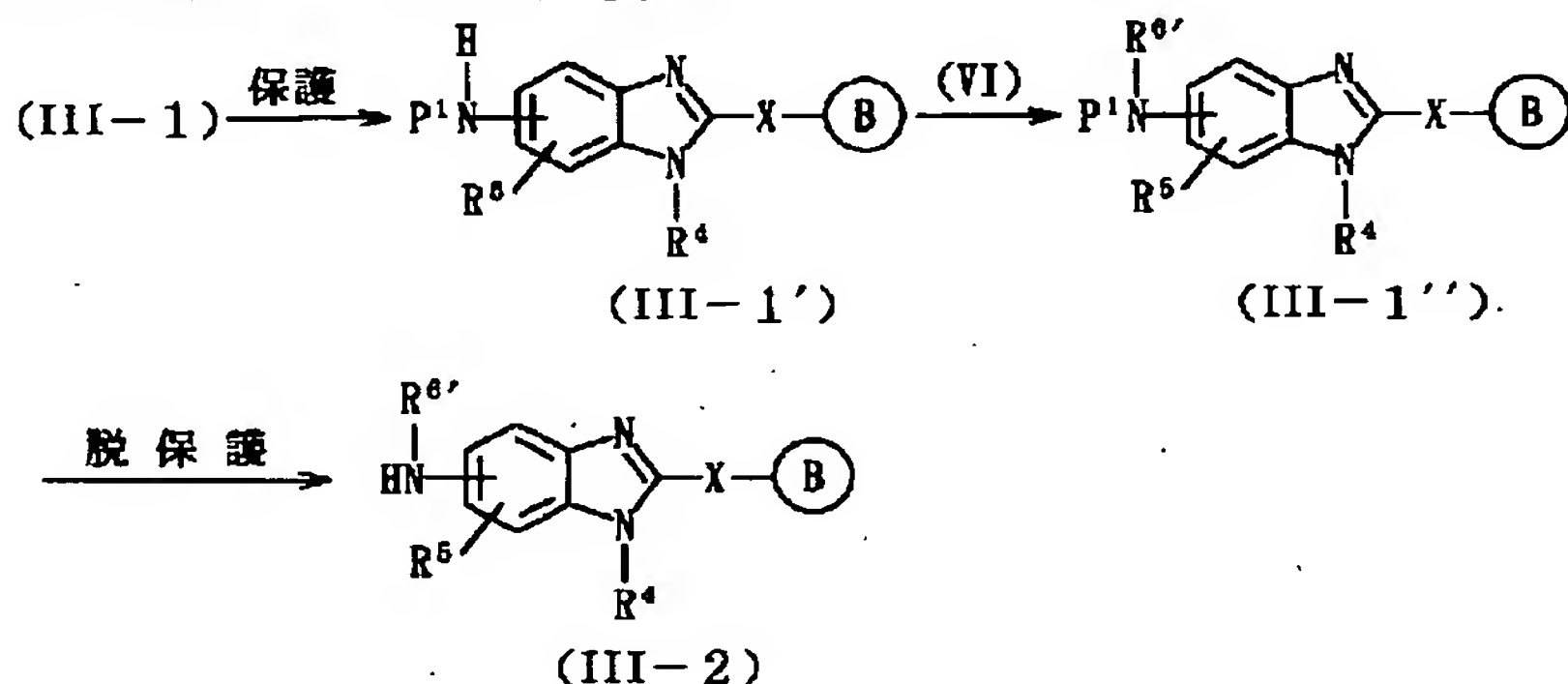
【0061】以下に、【製造法1】～【製造法14】に



(式中、環B、R⁴、R⁵およびXは前記と同意義を示す)

還元は、上記した【製造法3】と同様に行うことができる。

【0062】【原料製造法2】また、上記【製造法1】において原料として使用される化合物 (III) のうち、R⁶が水素原子以外である化合物 (III-2) は、【原料



(式中、環B、R⁴、R⁵、R^{6'} およびXは前記と同意義を、P¹はアミノ基の保護基を示す)

P¹で示されるアミノ基の保護基としては、例えばホルミル、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、アセトアセチル、o-ニトロフェニルアセチルなどのアミドを形成するタイプの保護基；例えばtert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2,4-ジクロロベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル、1-メチル-1-(4-ピフェニル)エトキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、9-アントリルメトキシカルボニル、イソニコチニルオキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニルなどのカルバメートを形成するタイプの保護基；ならびにベンジル、p-メトキシベンジル、トリチルなどが挙げられる。アミノ基の保護および

において用いられる原料化合物の製造法について詳述する。

【原料製造法1】上記【製造法1】において原料として使用される化合物 (III) のうち、R⁶が水素原子である化合物 (III-1) は、化合物 (VII) を還元することにより製造される。

【化13】

【製造法1】で得られた化合物 (III-1) のアミノ基を保護して得られる化合物 (III-1') に【製造法7】と同様にして化合物 (VI) を反応させ、ついで【製造法4】と同様にしてアミノ基の保護基を除去することにより製造される。

【化14】

アミノ基の保護基の除去は、例えばティ、ダブル、グリーンら、“プロテクティブ グループ イン オーガニック シンセシス”、1991、ウイリー アンド サンズ、インク、ニュー ヨーク (T. W. Green et al. “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, Inc. NewYork) などに記載の方法又はそれに準じた方法によって行われる。

【0063】【原料製造法3】上記【原料製造法1】において原料として使用される化合物 (VII) のうち、R⁴が水素原子以外である化合物 (VII-2) は、R⁴が水素原子である化合物 (VII-1) と式：R^{4'}-L² (式中、L²は前記と同意義を、R^{4'}はR^{6'}と同意義を示す) で表される化合物とを反応させることにより製造される。この反応は、上記した【製造法7】と同様にして行われる。

【0064】【原料製造法4】上記【原料製造法1】において原料として使用される化合物 (VII) のうち、環Bが置換基として水酸基を有する化合物 (VII-4)

は、この水酸基が1) ハロゲン原子、C₆₋₁₀ アリール基、メトキシ、ベンジルオキシ、tert-ブトキシ、2-メトキシエトキシ、メチルチオなどから選ばれた1~4個の置換基を有していてもよいC₁₋₆ アルキル基、または2) ハロゲン原子、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₆₋₁₀ アリール基及びニトロ基から選ばれた1~4個の置換基を有していてもよいC₇₋₁₃ アラルキル基で置換された水酸基である化合物(VII-3)を脱保護することにより製造することができる。保護基の除去は、上記した【製造法14】と同様にして行われる。

【0065】【原料製造法5】上記【原料製造法4】で得られた化合物(VII-4)は、塩基の存在下に、式： $L^2-(CH_2)_mCOOR^{12}$ (式中、 L^2 は前記と同意義を、 R^{12} はC₁₋₆ アルキル基を、 m は1~6の整数を示す)で表される化合物と反応させることにより、環Bが置換基としてC₂₋₇ アルコシカルボニル基で置換されたC₁₋₆ アルキル基で置換された水酸基を有する化合物(VII-5)を製造することができる。この反応は、上記した【製造法7】と同様にして行われる。

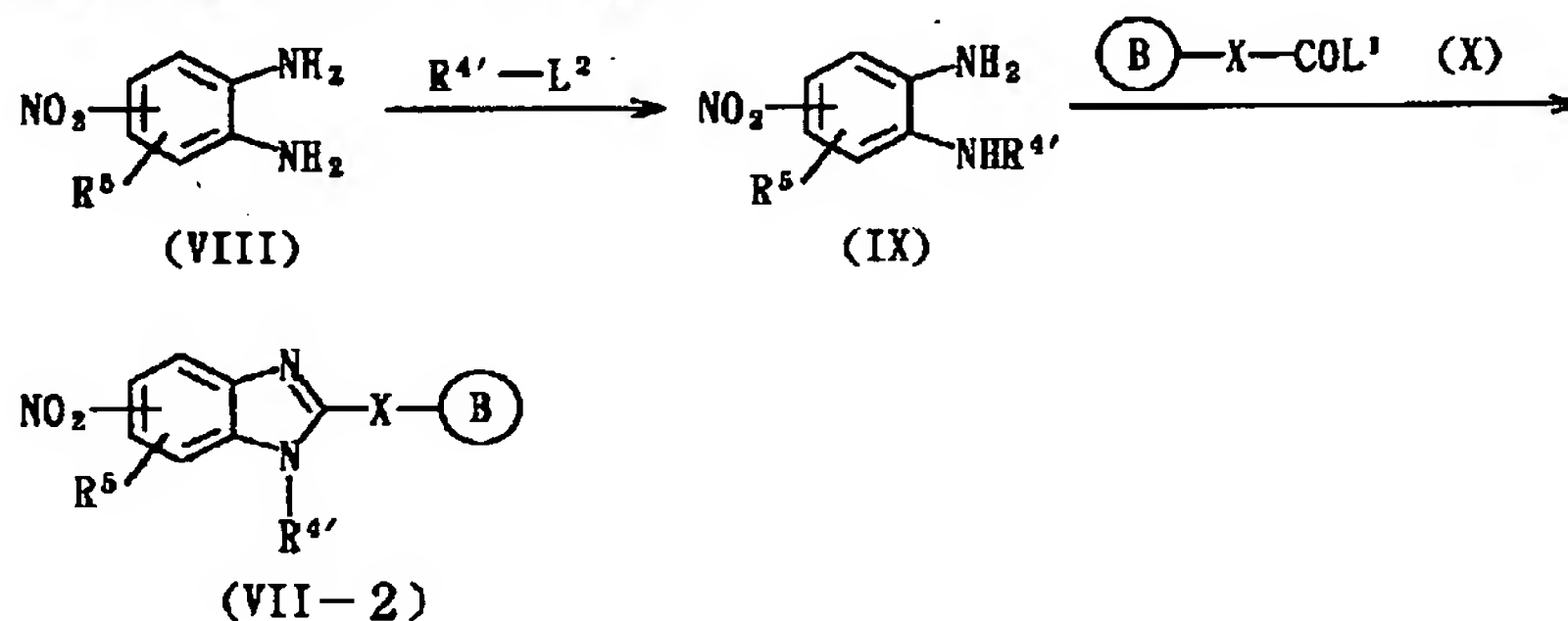
【0066】【原料製造法6】上記【原料製造法3】において原料として使用される化合物(VII-1)は、化合物(VII)のうち、 R^4 がアミノ基の保護基である化合物(VII-1')から保護基を除去することにより製造

される。ここで、アミノ基の保護基としては、例えばホルミル、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、アセトアセチル、o-ニトロフェニルアセチルなどのアミドを形成するタイプの保護基；例えばtert-ブトシカルボニル、ベンジルオシカルボニル、p-メトキシベンジルオシカルボニル、p-ニトロベンジルオシカルボニル、2,4-ジクロロベンジルオシカルボニル、ベンズヒドリルオシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトシカルボニル、2-トリメチルシリルエトシカルボニル、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エトシカルボニル、9-フルオレニルメトシカルボニル、9-アントリルメトシカルボニル、イソニコチニルオシカルボニル、1-アダマンチルオシカルボニルなどのカルバメートを形成するタイプの保護基；ならびにベンジル、p-メトキシベンジル、トリチルなどが挙げられる。保護基の除去は、上記した【製造法4】と同様にして行われる。

【0067】上記【原料製造法3】において製造される化合物(VII-2)は、以下の【原料製造法7】によっても製造される。

【原料製造法7】

【化15】



(式中、環B、 $R^{4'}$ 、 R^5 、X、 L^1 および L^2 は前記と同意義を示す)

【0068】まず、化合物(VIII)から【原料製造法3】と同様にして、化合物(IX)を製造し、ついで、化合物(IX)と化合物(X)とを反応させて、化合物(VII-2)を製造する。化合物(IX)と化合物(X)との反応は、例えばエー. ワイスバーガー、イー. シー. テイラー、"ケミストリー オブ ヘテロサイクリック カンパウンズ40 パート1" 1981年、ジョン ウイリー アンド サンズ、インク、ニューヨーク (A. Weissberger, E. C. Taylor, "Chemistry of Heterocyclic Compounds, 40 Part 1", 1981, John Wiley & Sons, Inc., New York) 又はエム. アール. デリーカ、テトラヘドロン、53、457-464、1997年 (M. R. DeLuca et al., Tetrahedron, 53, 457-464, 1997) などに記載の方法又はそれに準じた方法によって行われる。

【0069】上記した【製造法1】~【製造法14】お

よび【原料製造法1】~【原料製造法7】において原料として用いられる化合物が塩を形成し得る場合、このような化合物を塩として用いてもよく、このような塩としては、一般式(I)で表される化合物の塩として例示した塩と同様のものが挙げられる。また、上記した【製造法1】~【製造法14】および【原料製造法1】~【原料製造法7】において製造される化合物は、必要により、公知の手段、例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどによって反応混合物から単離、精製することができる。さらに、反応を連続して行う場合、中間生成物を公知の手段によって一旦単離して次工程に用いてもよく、反応混合物のまま次工程に用いてもよい。

【0070】一般式(I)で表される化合物およびそれらの薬学的に許容される塩は、毒性も低く、そのまま、あるいは薬学的に許容される担体と混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物(例、ヒト、マウス、ラッ

ト、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サルなど) に対して、性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤として用いることができる。

【0071】ここにおいて、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

【0072】溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの

親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。

【0073】防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。着色剤の好適な例としては、例えば水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩など）、天然色素（例、 β -カロチン、クロロフィル、ベンガラなど）などが挙げられる。甘味剤の好適な例としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

【0074】医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など）、点滴剤、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、ペレット、点滴剤等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

【0075】例えば、経口剤は、有効成分に、例えば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトールなど）、崩壊剤（例、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）、結合剤（例、 α 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティング基剤を用いて自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。該コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、

プルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

【0076】腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットLD-30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば酸化チタン、三酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

【0077】注射剤は、有効成分を分散剤（例、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60など）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖など）などと共に水性溶剤（例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油などの植物油、プロピレングリコール等）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン等）、無痛化剤（例、ベンジルアルコール等）等の添加物を用いてもよい。

【0078】一般式（I）で表される化合物またはその薬学的に許容される塩は、優れた性腺刺激ホルモン放出

ホルモン拮抗作用を有する。また、一般式（I）で表される化合物またはその薬学的に許容される塩は、経口吸収性や作用持続性に優れ、また、安定性や薬物動態の面でも優れている。さらに、製造法も簡便である。本発明の性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤は、哺乳動物において、性腺刺激ホルモンの分泌を抑制し、血中の性ホルモン濃度を制御することができるため、例えば性ホルモン（雄性ホルモンまたは雌性ホルモン）依存性疾患の予防・治療剤として有用である。ここで、性ホルモン依存性疾患としては、例えば性ホルモン依存性癌（例、前立腺癌、子宮癌、乳癌、下垂体腫瘍等）、前立腺肥大症、子宮筋腫、子宮内膜症、思春期早発症、無月経症、月経前症候群、多房性卵巣症候群、ニキビなどが挙げられる。本発明の性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤は、雄性および雌性における生殖の調節にも有用であり、具体的には妊娠調節剤、月経周期調節剤等としても用いられる。本発明の性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤は、男性もしくは女性の避妊薬として、また女性の排卵誘発剤として使用することができる。本発明の性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤は、その休薬後のリバウンド効果を利用して、不妊症の治療に使用することができる。本発明の性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤は、畜産分野において動物の発情の調節、食肉用の肉質の改善や動物の成長促進にも有用である。本発明の性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤は、魚類の産卵促進剤としても有用である。

【0079】本発明の性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤の投与量は、症状の程度；投与対象の年齢、性別、体重；投与の時期、間隔；有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、例えば性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤を性ホルモン依存性疾患の予防または治療に用いる場合の投与量は、哺乳動物1kg体重あたり、一般式（I）で表される化合物またはその薬学的に許容される塩として、通常約0.1～約3000mg、好ましくは約0.1～約1000mg、さらに好ましくは0.1～約100mgであり、この量を通常1日1～4回に分けて投与することが望ましい。性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤を畜産もしくは水産分野で使用する場合の投与量は、哺乳動物1kg体重あたり、一般式（I）で表される化合物またはその薬学的に許容される塩として、通常約0.01～約200mg、好ましくは約0.05～約100mgであり、この量を通常1日1～3回に分けて投与することが望ましい。

【0080】本発明の性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤は、ステロイド性もしくは非ステロイド性の抗アンドロゲン剤または抗エストロゲン剤と併用してもよい。また、性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤は、酢酸リユープロレリンなどの超作動薬の投与時に認められる、一過性の血中テストステロン濃度の上昇（フレアー現象）を抑制するために用いることができる。さらに、本

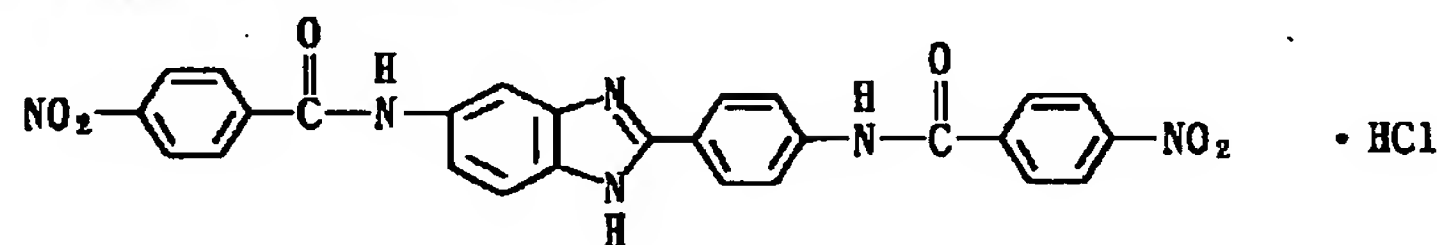
発明の性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤は、癌の化学療法剤と併用してもよい。例えば前立腺癌に対しては、イホスファミド(Ifosfamide)、UTF、アドリアマイシン(Adriamycin)、ペプロマイシン(Peplomycin)、シスプラチン(Cisplatin)などの化学療法剤と性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤とを併用することが好ましい。また、乳癌に対しては、シクロフォスファミド(Cyclophosphamide)、5-FU、UTF、メトレキセート(Methotrexate)、アドリアマイシン(Adriamycin)、マイトマイシンC(Mitomycin C)、マイトキサントロン(Mitoxantrone)などの化学療法剤と性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤とを併用することが好ましい。

【0081】性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、一般式(1)で表される化合物またはその薬学的に許容される塩1重量部に対し、併用薬剤を0.01~100重量部用いればよい。

【0082】

【発明の実施の形態】

【実施例】以下に、参考例、試験例および実施例を挙げ



1a) 5-ニトロ-2-(4-ニトロフェニル)ベンズイミダゾール

4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン(3.1g)とトリエチルアミン(3.1ml)のテトラヒドロフラン(THF)(100ml)溶液へ塩化4-ニトロベンゾイル(3.7g)を加え、室温で12時間かきまぜた後、水で希釈した。析出した結晶をろ取し、水洗後、乾燥した。粗生成物をベンゼンスルホン酸一水和物(4.2g)とともにキシレン(150ml)中、一日加熱還流した。析出物をろ取して酢酸エチル-エタノールの混合溶媒に溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶出液を減圧濃縮して得られた固体をイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄して、題記化合物を黄色固体(4.7g、収率82%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.85 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=9.1$ and 2.0Hz), 8.48 (4H, s-like), 8.57 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

1b) 5-アミノ-2-(4-アミノフェニル)ベンズイミダゾール

て本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではなく、本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。以下の参考例において、融点は、柳本微量融点測定器を用いて測定した。また、赤外吸収(IR)スペクトルは島津FTIR-8200PCまたは日本分光IR-810を用いて測定した。核磁気共鳴(NMR)スペクトルは、 $^1\text{H-NMR}$ はバリアンジェミニ-200 (Varian Gemini-200) (200MHz)で測定し、テトラメチルシランを内部標準とし、 δ 値(ppm)で示した。 $^1\text{H-NMR}$ の化学シフトは、カッコ内にプロトン数、吸収パターン、カップリング定数(J値)を示した。また、以下の略号を用いた。

s : シングレット、d : ダブルレット、t : トリプレット、q : クワルテット、dd : ダブルダブルレット、dt : ダブルトリプレット、m : マルチプレット、br : ブロード

実験操作において、カラムクロマトグラフィーは、シリカゲル[メルクアルト9385 (Merk Art 9385)、またはメルクアルト7734 (Merk Art 7734) / (メルク社製、米国)を用いた。なお、以下の%は特記しない限り重量パーセントを示し、室温は0~25℃を示す。

【0083】参考例1

5-(4-ニトロベンゾイルアミノ)-2-[4-(4-ニトロベンゾイル)アミノフェニル]ベンズイミダゾール塩酸塩

【化16】

参考例1a)で得た化合物(4.7g)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(150ml)溶液へ10%パラジウム炭素(50%含水: 0.94g)を加え、水素雰囲気下室温で15時間かきまぜた。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮後、残留物をヘキサンで固化し、エーテルで洗浄した。粗生成物をTHFより再結晶して、題記化合物を淡褐色結晶(3.1g、収率84%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.79 (2H, brs), 5.46 (2H, s), 6.45 (1H, dd, $J=2.0$ and 8.5Hz), 6.60-6.65 (3H, m), 7.16 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.73 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

1c) 5-(4-ニトロベンゾイルアミノ)-2-[4-(4-ニトロベンゾイル)アミノフェニル]ベンズイミダゾール塩酸塩

参考例1b)で得た化合物(1.1g)とトリエチルアミン(1.7ml)のDMF(20ml)溶液へ塩化4-ニトロベンジル(2.0g)を氷冷下少量づつ加えた。反応混合物を室温で22時間かきまぜた後、水で希釈し、析出物をろ取し、メタノールで洗浄した。得られた固体と1N水酸化ナトリウム水溶液(20ml)をメタノール(50ml)に加え、30分間加熱還流した。反応混合物を1N塩酸で酸性にし、析出物をろ取し、メタノールで洗浄した。粗生成物をDMF-水-メタノールより再

結晶して、題記化合物を橙色針状晶(1.2g, 収率43%)として得た。

mp>300°C

元素分析値 C₂₇H₁₈N₆O₆·HCl·0.2H₂Oとして

計算値(%) : C, 57.65; H, 3.48; N, 14.94

実測値(%) : C, 57.60; H, 3.50; N, 14.86

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 7.47-7.66(2H, m), 7.99(2H, d, J=8.8Hz), 8.16-8.26(7H, m), 8.40(2H, d, J=8.8Hz), 8.41(2H, d, J=8.8Hz), 10.58(0.4H, s), 10.64(0.6H, s), 10.80(1H, s).

【0084】参考例2

5-(4-アミノベンゾイル)アミノ-2-[4-(4-アミノベンゾイル)アミノフェニル]ベンズイミダゾール三塩酸塩

参考例1c)で得た化合物(1.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(20ml)溶液へ10%パラジウム炭素(50%含水; 0.1g)を加え、水素雰囲気下室温で4.5時間かきまぜた。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮後、残留物をメタノールに溶解し、約20%メタノール性塩酸(4ml)を加えた。析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄した。粗生成物を1N塩酸-DMFより再結晶して、題記化合物を淡褐色結晶(0.66g, 収率64%)として得た。

元素分析値 C₂₇H₂₂N₆O₂·3HCl·H₂Oとして

計算値(%) : C, 54.97; H, 4.61; N, 14.25

実測値(%) : C, 54.82; H, 4.67; N, 14.59

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 6.97(2H, d, J=8.6Hz), 7.05(2H, d, J=8.6Hz), 7.80(1H, d, J=8.8Hz), 7.90-7.98(5H, m), 8.15(2H, d, J=8.9Hz), 8.37(2H, d, J=8.9Hz), 8.52(1H, d, J=1.6Hz), 10.47(1H, s), 10.54(1H, s).

【0085】参考例3

2-[2-ベンジル-5-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール-1-イル]酢酸tert-ブチル

3a) 2-ベンジル-5-ニトロ-ベンズイミダゾール

4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン(3.1g)とトリエチルアミン(4.8ml)の酢酸エチル(100ml)とTHF(40ml)混合溶液へ氷冷下塩化フェニルアセチル(4.3g)を滴下し、室温で18時間かきまぜた。反応液を水洗し、溶媒を減圧下に留去した。残留物をメタノール(70ml)に溶解し、濃塩酸(3ml)加えて、6時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水を加え炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した後、酢酸エチル-メタノールより再結晶して、題記化合物を橙色柱状晶(3.8g, 収率74%)として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 4.33(2H, s), 7.28-7.38(5H, m), 7.54(1H, br), 8.17(1H, dd, J=2.1 and 8.7Hz), 8.47(1H, br), 9.74(1H, br, NH).

3b) 2-(2-ベンジル-5-ニトロベンズイミダゾール-1-イル)酢酸tert-ブチルおよび2-(2-ベンジル-6-ニトロベン

ズイミダゾール-1-イル)酢酸tert-ブチル

参考例3a)で得た化合物(2.0g)のDMF(15ml)溶液へ氷冷下水素化ナトリウム(60%油性, 0.35g)を加え15分かきまぜた後、ブromo酢酸tert-ブチル(1.2ml)を滴下した。反応液を0°Cで2時間かきまぜた後、水を加えて、析出物をろ取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して、題記化合物の3対2異性体混合物を黄色針状晶(1.8g, 収率62%)として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.35(3.6H, s), 1.39(5.4H, s), 4.35(2H, s), 4.64(0.8H, s), 4.67(1.2H, s), 7.22-7.39(5.5H, m), 7.82(0.6H, dd, J=0.8 and 8.6Hz), 8.18-8.25(1.5H, m), 8.69(0.4H, d, J=2.0Hz).

【0086】3c) 2-(5-アミノ-2-ベンジルベンズイミダゾール-1-イル)酢酸tert-ブチルおよび2-(6-アミノ-2-ベンジルベンズイミダゾール-1-イル)酢酸tert-ブチル

参考例3b)で得た化合物(3対2異性体混合物)(1.8g)のメタノール(60ml)溶液へ10%パラジウム炭素(50%含水; 0.2g)を加え、水素雰囲気下室温で3時間かきまぜた。

触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。第一画分を濃縮し、イソプロピルエーテル-メタノールより再結晶して、2-(6-アミノ-2-ベンジルベンズイミダゾール-1-イル)酢酸tert-ブチルを黄色針状晶(0.67g, 収率39%)として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.36(9H, s), 4.25(2H, s), 4.45(2H, s), 6.46(1H, d, J=1.9Hz), 6.66(1H, dd, J=1.9 and 8.5Hz), 7.21-7.30(5H, m), 7.54(1H, d, J=8.5Hz)

ついで、第二画分を濃縮し、イソプロピルエーテル-メタノールより再結晶して、2-(5-アミノ-2-ベンジルベンズイミダゾール-1-イル)酢酸tert-ブチルを無色柱状晶(0.80g, 収率47%)として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.36(9H, s, tBu), 4.26(2H, s), 4.50(2H, s), 6.68(1H, dd, J=8.5 and 2.1Hz), 6.98(1H, d, J=8.5Hz), 7.08(1H, d, J=2.1Hz), 7.21-7.29(5H, m).

3d) 2-[2-ベンジル-5-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール-1-イル]

酢酸tert-ブチル

参考例3c)で得た2-(5-アミノ-2-ベンジルベンズイミダゾール-1-イル)酢酸tert-ブチル(0.34g)とトリエチルアミン(0.17ml)のTHF(20ml)溶液へ氷冷下塩化4-ニトロベンゾイル(0.20g)を加え、0°Cで1時間かきまぜた。反応液へ水を加え、析出物をろ取し、水洗し、乾燥後、酢酸エチルより再結晶して、題記化合物を黄色針状晶(0.42g, 収率86%)として得た。

mp 209-210 °C (分解)

元素分析値 C₂₇H₂₆N₄O₅として

計算値(%) : C, 66.66; H, 5.39; N, 11.52

実測値(%) : C, 66.65; H, 5.35; N, 11.57

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.36(9H, s), 4.31(2H, s), 4.59(2H,

s), 7.19-7.33 (5H, m), 7.67 (1H, d, J=8.4Hz), 7.90 (1H, s), 8.05-8.11 (3H, m), 8.34 (2H, d, J=8.8Hz).

【0087】参考例4

2-[2-ベンジル-6-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール-1-イル]酢酸tert-ブチル

参考例3c)で得た2-(6-アミノ-2-ベンジルベンズイミダゾール-1-イル)酢酸tert-ブチル(0.34g)とトリエチルアミン(0.17ml)のTHF(20ml)溶液へ氷冷下塩化4-ニトロベンゾイル(0.20g)を加え、0℃で1時間かきまぜた。反応液へ水を加え、析出物をろ取り、水洗し、乾燥後、酢酸エチルより再結晶して、題記化合物を黄色針状晶(0.41g, 収率84%)として得た。

mp 206-208 °C (分解)

元素分析値 C₂₇H₂₆N₄O₅・0.2H₂Oとして

計算値(%) : C, 66.17; H, 5.43; N, 11.43

実測値(%) : C, 66.26; H, 5.30; N, 11.15

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.40 (9H, s), 4.29 (2H, s), 4.61 (2H, s), 7.07 (1H, dd, J=8.5 and 2.0Hz), 7.21-7.35 (5H, m), 7.71 (1H, d, J=8.5Hz), 8.03-8.14 (4H, m), 8.35 (2H, d, J=8.8Hz).

【0088】参考例5

2-[5-(4-アミノベンゾイル)アミノ-2-ベンジルベンズイミダゾール-1-イル]酢酸tert-ブチル

参考例3d)で得た化合物(0.37g)のメタノール(20ml)-THF(30ml)溶液へ10%パラジウム炭素(50%含水; 0.1g)を加え、水素雰囲気下室温で14時間かきまぜた。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮後、残留物をメタノール-酢酸エチルより再結晶して、題記化合物を無色鱗片状晶(0.27g, 収率77%)として得た。

mp 196-197 °C (分解)

元素分析値 C₂₇H₂₈N₄O₃・0.1H₂Oとして

計算値(%) : C, 70.75; H, 6.20; N, 12.22

実測値(%) : C, 70.50; H, 5.93; N, 12.12

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 1.31 (9H, s), 4.25 (2H, s), 5.04 (2H, s), 5.78 (2H, br), 6.61 (2H, d, J=8.7Hz), 7.22-7.38 (6H, m), 7.54 (1H, dd, J=1.9 and 8.7Hz), 7.74 (2H, d, J=8.7Hz), 8.02 (1H, d, J=1.9Hz), 9.76 (1H, s).

【0089】参考例6

2-[6-(4-アミノベンゾイル)アミノ-2-ベンジルベンズイミダゾール-1-イル]酢酸tert-ブチル

参考例4で得た化合物(0.35g)のメタノール(20ml)-THF(30ml)溶液へ10%パラジウム炭素(50%含水; 0.1g)を加え、水素雰囲気下室温で21時間かきまぜた。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮後、残留物をメタノール-酢酸エチルより再結晶して、題記化合物を無色鱗片状晶(0.27g, 収率82%)として得た。

mp 198-200 °C (分解)

元素分析値 C₂₇H₂₈N₄O₃・0.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 69.66; H, 6.28; N, 12.03

実測値(%) : C, 69.68; H, 6.09; N, 12.18

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 1.33 (9H, s), 4.25 (2H, s), 4.99 (2H, s), 5.88 (2H, br), 6.60 (2H, d, J=8.4Hz), 7.19-7.35 (6H, m), 7.43 (1H, dd, J=1.6 and 8.5Hz), 7.52 (2H, d, J=8.5Hz), 7.73 (2H, d, J=8.4Hz), 7.99 (1H, d, J=1.6Hz), 9.81 (1H, s).

【0090】参考例7

2-[5-(4-アミノベンゾイル)アミノ-2-ベンジルベンズイミダゾール-1-イル]酢酸塩酸塩

参考例5で得た化合物(0.20g)のトリフルオロ酢酸(3ml)溶液を室温で3時間かきまぜた後、減圧濃縮した。残留物にエーテルを加え、析出物をろ取り、希塩酸-THFより再結晶して、題記化合物を黄色針状晶(0.13g, 収率62%)として得た。

mp 282-284 °C (分解)

元素分析値 C₂₃H₂₀N₄O₃・1.8HClとして

計算値(%) : C, 59.27; H, 4.71; N, 12.02

実測値(%) : C, 59.29; H, 4.60; N, 12.09

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 4.67 (2H, s), 5.49 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.4Hz), 7.33-7.47 (5H, m), 7.83-7.94 (4H, m), 8.47 (1H, s), 10.35 (1H, s).

【0091】参考例8

2-[6-(4-アミノベンゾイル)アミノ-2-ベンジルベンズイミダゾール-1-イル]酢酸塩酸塩

参考例6で得た化合物(0.20g)のトリフルオロ酢酸(3ml)溶液を室温で1時間20分かきまぜた後、減圧濃縮した。残留物にエーテルを加え、析出物をろ取り、1N塩酸-THFより再結晶して、題記化合物を黄色針状晶(0.13g, 収率54%)として得た。

mp 231-234 °C (分解)

30 元素分析値 C₂₃H₂₀N₄O₃・2HCl・0.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 57.27; H, 4.81; N, 11.62

実測値(%) : C, 57.48; H, 4.65; N, 11.58

¹H-NMR δ (200MHz, DMSO-d₆) : 4.70 (2H, s), 5.48 (2H, s), 7.00 (2H, d, J=8.6Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.79 (1H, d, J=9.0Hz), 7.88-7.95 (3H, m), 8.41 (1H, d, J=1.2Hz), 10.46 (1H, s).

【0092】参考例9

4-(5-ベンゾイルアミノベンズイミダゾール-2-イル)安息香酸メチル

40 9a) 4-(5-ニトロベンズイミダゾール-2-イル)安息香酸メチル

テレフタル酸モノメチル(3.96g)とDMF(3滴)のTHF(80ml)溶液へ氷冷下塩化オキサリル(2.2ml)を加え、室温で2.5日間かきまぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物をTHF(10ml)に溶かした。そのTHF溶液を4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン(3.06g)とトリエチルアミノ(3.5ml)のTHF(50ml)-酢酸エチル(100ml)懸濁液へ氷冷下滴下した。反応液を室温で5時間かきまぜた後、減圧濃縮し、残留物に水を加え、析出物をろ取り、乾燥した。トルエン(150ml)にこの粗生成物とp-トルエンスルホン酸一水和物(5.

7g)を加えて、13時間加熱還流した。反応液を室温にもどし、析出物をろ取し、炭酸水素ナトリウム水溶液に懸濁して、酢酸エチル-エタノールで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、その溶液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。溶出液を減圧濃縮し、析出した結晶をろ取し、エーテルで洗浄して題記化合物を褐色結晶(4.6g, 収率75%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.91 (3H, s), 7.79 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.13-8.17 (3H, m), 8.34 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.50 (1H, s).
9b) 4-(5-アミノベンズイミダゾール-2-イル)安息香酸メチル

参考例9a)で得た化合物(4.0g)のメタノール(50ml)-THF(50ml)溶液へ10%パラジウム炭素(50%含水; 0.8g)を加え、水素雰囲気下室温で15時間かきまぜた。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサンで固化し、エーテルで洗浄した。粗生成物を酢酸エチル-メタノールより再結晶して、題記化合物を淡褐色結晶(3.2g, 収率91%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 3.88 (3H, s), 5.06 (2H, brs), 6.55 (1H, dd, $J=2.1$ and 8.7Hz), 6.65 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.06 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.19 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 12.45 (1H, s).

9c) 4-(5-ベンゾイルアミノベンズイミダゾール-2-イル)安息香酸メチル

参考例9b)で得た化合物(0.80g)とトリエチルアミン(0.50ml)のTHF(50ml)溶液へ氷冷下塩化ベンゾイル(0.38ml)を滴下した。反応混合物を室温で16時間かきまぜた後、減圧濃縮した。残留物に水を加え析出物をろ取し、エーテルで洗浄した。粗生成物をメタノール-酢酸エチルより再結晶して、題記化合物を無色針状晶(0.86g, 収率80%)として得た。

mp 278-280°C

元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\cdot\text{HCl}$ として

計算値(%) : C, 64.79; H, 4.45; N, 10.30

実測値(%) : C, 64.67; H, 4.43; N, 10.19

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.93 (3H, s), 7.52-7.68 (3H, m), 7.81 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=8.9$ and 1.6Hz), 8.03 (2H, dd, $J=7.8$ and 1.6Hz), 8.25 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.43 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.50 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 10.61 (1H, s).

【0093】参考例10

4-(5-ベンゾイルアミノベンズイミダゾール-2-イル)安息香酸

参考例9c)で得た化合物(0.74g)と1N水酸化ナトリウム水溶液(6ml)をメタノール(30ml)に加え、3時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、1N塩酸で中和し、析出物をろ取して題記化合物(0.63g, 収率84%)を得た。メタノールから再結晶して、無色針状晶を得た。

mp > 300°C

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%) : C, 67.19; H, 4.56; N, 11.19

実測値(%) : C, 67.33; H, 4.72; N, 11.12

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.50-7.68 (5H, m), 8.00 (2H, dd, $J=1.9$ and 7.7Hz), 8.10 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.18-8.34 (3H, m), 10.27-10.35 (1H, m).

【0094】参考例11

4-[5-(4-アミノベンゾイル)アミノベンズイミダゾール-2-イル]安息香酸メチル

11a) 4-[5-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール-2-イル]安息香酸メチル

参考例9b)で得た化合物(0.50g)とトリエチルアミン(0.31g)のTHF(30ml)溶液へ氷冷下塩化4-ニトロベンゾイル(0.38g)を加え、室温で2時間かきまぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残留物をイソプロピルエーテルで洗浄後、THF-メタノール-酢酸エチルから再結晶して、題記化合物を橙色針状晶(0.71g, 収率90%)として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.91 (3H, s), 7.51-7.72 (2H, m), 8.10-8.42 (9H, m), 10.60-10.67 (1H, m).

11b) 4-[5-(4-アミノベンゾイル)アミノベンズイミダゾール-2-yl]安息香酸メチル

参考例11a)で得た化合物(0.50g)のメタノール(50ml)-THF(50ml)溶液へ10%パラジウム炭素(50%含水; 0.1g)を加え、水素雰囲気下室温で6時間かきまぜた。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮後、残留物をメタノール-酢酸エチルより再結晶して、題記化合物を黄色結晶(0.35g, 収率70%)として得た。

mp 159-161°C

元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\cdot\text{MeOH}\cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%) : C, 65.73; H, 5.32; N, 13.33

実測値(%) : C, 65.65; H, 5.31; N, 13.40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.90 (3H, s), 5.73 (2H, brs), 6.62 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.52-7.58 (2H, m), 7.76 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.12 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.22 (1H, m), 8.30 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 9.84 (1H, brs).

【0095】参考例12

2-(4-アミノフェニル)-5-ベンゾイルアミノベンズイミダゾール

参考例1b)で得た化合物(0.47g)とトリエチルアミン(0.31ml)のDMF(15ml)溶液へ氷冷下塩化ベンゾイル(0.23g)を滴下し、0°Cで1時間かきまぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、生成物のメタノール溶液へメタノール性塩酸を加えた。析出物をろ取し、メタノールから再結晶して、題記化合物を無色針状晶(0.30g, 収率38%)として得た。

50 元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}\cdot 2\text{HCl}$ として

計算値 (%) : C, 59.86; H, 4.52; N, 13.96

実測値 (%) : C, 59.66; H, 4.57; N, 13.98

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ : 6.80 (2H, d, J=8.8Hz), 7.52-7.63 (3H, m), 7.70 (1H, d, J=8.9Hz), 7.85 (1H, dd, J=1.7 and 8.9Hz), 8.00-8.08 (4H, m), 8.42 (1H, d, J=1.7Hz), 10.62 (1H, s).

【0096】参考例13

5-ベンゾイルアミノ-2-[4-(4-ニトロベンゾイル)アミノフェニル]ベンズイミダゾール

参考例12で得た化合物(0.20g)とトリエチルアミン(0.25ml)のDMF(3ml)溶液へ氷冷下塩化4-ニトロベンゾイル(93mg)を滴下し、0℃で3時間かきまぜた。反応液に水を加え、析出物をろ取し、クロロホルム-メタノールから再結晶して、題記化合物を橙色柱状晶(0.15g, 収率63%)として得た。

mp>300℃

元素分析値 C₂₇H₁₉N₅O₄·0.2H₂Oとして

計算値 (%) : C, 67.41; H, 4.06; N, 14.56

実測値 (%) : C, 67.36; H, 3.99; N, 14.39

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7.44-7.66 (5H, m), 7.74-8.05 (4H, m), 8.12-8.28 (5H, m), 8.41 (2H, d, J=8.8Hz), 10.24-10.30 (1H, br), 10.78 (1H, s).

【0097】参考例14

2-[4-(4-アミノベンゾイル)アミノフェニル]-5-ベンゾイルアミノベンズイミダゾール

参考例13で得た化合物(0.14g)のメタノール(10ml)-THF(10ml)溶液へ10%パラジウム炭素(50%含水; 30mg)を加え、水素雰囲気下室温で17時間かきまぜた。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮後、残留物をメタノール-酢酸エチルより再結晶して、題記化合物を淡橙色結晶(96mg, 収率69%)として得た。

mp>300℃

元素分析値 C₂₇H₂₁N₅O₂·0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 71.04; H, 4.86; N, 15.34

実測値 (%) : C, 70.74; H, 4.91; N, 15.19

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6.63 (2H, d, J=7.8Hz), 7.55-7.58 (5H, m), 7.77 (2H, d, J=7.8Hz), 7.94-8.02 (4H, m), 8.12 (2H, d, J=8.0Hz), 8.20 (1H, s), 10.00 (1H, s), 10.30 (1H, s).

【0098】参考例15

2-(4-メトキシフェニル)-5-[3-メトキシ-4-(4-ピリジル)メトキシベンゾイル]アミノベンズイミダゾール

15a) 4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸エチル

4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸(6.7g)のエタノール(150ml)溶液に濃硫酸(1ml)を加え、18時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、題記化合物を褐色油状物(7.57g, 収率96%)として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (3H, t, J=7.2Hz), 3.95 (3H, s),

4.35 (2H, q, J=7.2Hz), 6.02 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=8.3Hz), 7.56 (1H, d, J=2.0Hz), 7.65 (1H, dd, J=2.0 and 8.3Hz).

15b) 3-メトキシ-4-(4-ピリジル)メトキシ安息香酸エチル

参考例15a)で得た化合物(1.0g)、4-ピコリルクロリド塩酸塩(0.84g)および炭酸カリウム(1.4g)をアセトニトリル(15ml)に加え、63.5時間加熱還流した後、4-ピコリルクロリド塩酸塩(0.42g)を追加し、さらに24時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、題記化合物を淡紫色油状物(0.97g, 収率66%)として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (3H, t, J=7.1Hz), 3.97 (3H, s), 4.36 (2H, q, J=7.1Hz), 5.23 (2H, s), 6.83 (1H, dd, J=7.5 and 0.9Hz), 7.31-7.38 (2H, m), 7.60-7.65 (2H, m), 8.62 (2H, dd, J=1.6 and 6.0Hz).

15c) 3-メトキシ-4-(4-ピリジルメトキシ)安息香酸

参考例15a)で得た化合物(1.8g)のメタノール(20ml)溶液に2N水酸化ナトリウム(5ml)を加え、室温で24時間かきまぜた。反応液を減圧濃縮し、1N塩酸(10ml)を加えて析出物をろ取し、水とエーテルで洗浄して、題記化合物を無色針状晶(1.2g, 収率77%)として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.86 (3H, s), 5.26 (2H, s), 7.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.44 (2H, d, J=5.8Hz), 7.50-7.57 (2H, m), 8.60 (2H, d, J=5.8Hz).

15d) 2-(4-メトキシフェニル)-5-[3-メトキシ-4-(4-ピリジル)メトキシベンゾイル]アミノベンズイミダゾール

アルゴン雰囲気下、参考例15d)で得た化合物(409mg)と5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(359mg)のDMF(30ml)溶液に室温でシアノリン酸ジエチル(245mg)のDMF(1ml)溶液を加えた。15分後にトリエチルアミン(190mg)を加え、室温でさらに62時間かきまぜた。反応液に酢酸エチル(300ml)と水(300ml)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得た残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製後、メタノール-エーテルから再結晶して題記化合物を無色結晶(493mg, 収率68%)として得た。

mp 138-140℃

元素分析 C₂₈H₂₄N₄O₄·0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 68.70; H, 5.15; N, 11.45

実測値 (%) : C, 68.53; H, 5.16; N, 11.26

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.85 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.08-7.16 (3H, m), 7.44-7.61 (6H, m), 8.10 (2H, d, J=8.8Hz), 8.13 (1H, brs), 8.59-8.62 (2H, m), 10.10 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹ : 3576, 3258, 3077, 2838, 1644, 1613, 1601, 1584, 1535, 1514, 1493, 1451, 1422, 1372, 1323, 1281, 1250, 1227, 1179, 1150, 1028.

【0099】参考例16

5-[4-(2-N,N-ジメチルアミノエトキシ)-3-メトキシベン
ゾイルアミノ]-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾ
ール

16a) 4-(2-N,N-ジメチルアミノエトキシ)-3-メトキシ
安息香酸エチル

N,N-ジメチルアミノエタノール(0.87g)のTHF(30ml)溶液
へ氷冷下トリブチルフォスフィン(3.7ml)、1,1'-(アゾ
ジカルボニル)ジピペリジン(3.8g)、続いて参考例15a)
で得た化合物(1.6g)を加えた。反応液を室温にもどし、
64時間かきまぜた。析出物をろ去し、ろ液を減圧濃縮
し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精
製して、題記化合物を無色油状物(2.1g、収率95%)とし
て得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.35 (6H, s),
2.81 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 4.17 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$),
4.36 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.55 (1
H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.67 (1H, dd, $J=2.0$ and 8.4Hz).

16b) 4-(2-N,N-ジメチルアミノエトキシ)-3-メトキシ
安息香酸

参考例16a)で得た化合物(2.1g)のメタノール(30ml)溶液
に2N水酸化ナトリウム(5ml)を加え、60-65°Cで4.5時間
かきまぜた。反応液へ1N塩酸(10ml)を加え、減圧濃縮し
た。残留物にメタノールを加え、不溶物をろ去し、ろ液
を減圧濃縮した。析出物をろ取し、酢酸エチルとエーテ
ルで洗浄して、題記化合物を無色粉末(2.0g、定量的)と
して得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.26 (6H, s), 2.69 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$),
3.80 (3H, s), 4.12 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$),
7.45 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J=2.0$ and 8.4Hz).

【0100】16c) 5-[4-(2-N,N-ジメチルアミノエトキ
シ)-3-メトキシベンゾイルアミノ]-2-(4-メトキシフェ
ニル)ベンズイミダゾール

参考例16b)で得た化合物(0.36g)と参考例75b)で得た5-
アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(0.
36g)のDMF(10ml)溶液へシアノりん酸ジエチル(0.23ml)
を滴下した。反応液を0°Cで15分かきまぜた後、トリ
エチルアミン(0.21ml)と4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジ
ン(0.18g)を加え、室温で66時間かきまぜた。反応液へ
水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗後、無水硫
酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物
をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得
られた油状物を酢酸エチルに溶解し、10%塩化水素のエ
ーテル溶液を加え析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄し
た。この塩酸塩を水に溶かし、炭酸水素ナトリウム水溶
液でアルカリ性にして析出物をろ取し、酢酸エチル-エ
ーテルから再結晶して、題記化合物を無色針状晶(0.21
g、収率30%)として得た。

mp 202-203 °C

元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%) : C, 67.28; H, 6.17; N, 12.07

実測値(%) : C, 67.41; H, 6.22; N, 12.05

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.24 (6H, s), 2.66 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$),
3.85 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.13 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7.09-
7.13 (3H, m), 7.40-7.65 (4H, m), 8.07-8.17 (3H, m), 10.0
4 (1/3H, s), 10.10 (2/3H, s).

【0101】参考例17

5-[4-(3-エチルウレイド)ベンゾイル]アミノ-2-(4-メ
トキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例76で得た5-(4-アミノベンゾイル)アミノ-2-(4-
メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(0.12g)のDMF(1.
5ml)溶液へ氷冷下イソシアン酸エチル(0.28ml)を加え1
時間かきまぜた後、室温にもどしてさらに5日間かきま
ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液
を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減
圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
で精製後、メタノール-酢酸エチルから再結晶して、
題記化合物を無色針状晶(78mg、収率56%)として得た。

20 mp > 300 °C

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%) : C, 66.56; H, 5.45; N, 16.17

実測値(%) : C, 66.45; H, 5.27; N, 16.21

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.07 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.13 (2H, dq,
 $J=5.6$ and 7.2Hz), 3.84 (3H, s), 6.23 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$),
7.10 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=2.0$ and 8.6Hz),
7.51-7.57 (3H, m), 7.90 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.06-8.19 (3H,
m), 8.77 (1H, s, NH), 9.99 (0.36H, s), 10.06 (0.64H, s).

【0102】参考例18

30 2-[4-(3-エチルウレイド)フェニル]-5-(4-ニトロベン
ゾイル)アミノベンズイミダゾール

参考例28で得た2-(4-アミノフェニル)-5-(4-ニトロベ
ンゾイル)アミノベンズイミダゾール(0.20g)のDMF(4ml)
溶液へイソシアン酸エチル(0.13ml)とトリエチルアミン
(0.22ml)を加え、室温で3.5日間かきまぜた。反応液に
水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗後、無水硫
酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物
をろ取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製
して、題記化合物を橙色結晶(0.10g、収率42%)として得
た。

40

mp 224-230 °C (分解)

元素分析値 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%) : C, 60.20; H, 4.74; N, 18.31

実測値(%) : C, 60.17; H, 4.74; N, 18.34

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.08 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.07-3.21 (2
H, m), 6.23 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 7.44-7.61 (4H, m), 7.99-8.
10 (2H, m), 8.21-8.25 (3H, m), 8.40 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.7
1 (1H, s), 10.55 (0.36H, s), 10.62 (0.64H, s).

【0103】参考例19

50 5-(4-アミノベンゾイル)アミノ-2-[4-(3-エチルウレイ

ド)フェニル]ベンズイミダゾールニ塩酸塩

参考例18で得た化合物(0.10g)のメタノール(5ml)-THF(5ml)溶液へ10%パラジウム炭素(50%含水; 10mg)を加え、水素雰囲気下室温で2時間かきまぜた。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮後、残留物をメタノールに溶かし、塩化水素の酢酸エチル溶液(4N)を加えた。析出物をろ取り、酢酸エチルで洗浄して、題記化合物を褐色固体(77mg, 収率70%)として得た。

mp>300 °C

元素分析値 $C_{23}H_{22}N_6O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O \cdot 0.25C_4H_8O_2$ として

計算値(%) : C, 55.60; H, 5.25; N, 16.21

実測値(%) : C, 55.75; H, 5.38; N, 16.03

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.08(3H, t, $J=7.0$ Hz), 3.15(2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.67(1H, br s), 6.90(2H, d, $J=7.0$ Hz), 7.72-7.93(6H, m), 8.19(1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.47(1H, s), 9.52(1H, s), 10.34(1H, s).

【0104】参考例20

5-(4-ジメチルアミノベンゾイル)アミノ-2-[4-(4-ジメチルアミノベンゾイル)アミノフェニル]ベンズイミダゾール

20a) 4-ジメチルアミノベンゾイルクロリド

ムラビエバらの方法 [K. M. Muravyeva, T. P. Sycheva, J. Gen. Chem., 1021-1025 (1956)]に従って合成した。すなわち、4-ジメチルアミノ安息香酸(9.2g)をトルエン(200ml)に懸濁し、かきまぜながら塩化チオニル(8ml)を加えた。次いで100°Cで2時間、さらに90°Cで13時間かきまぜた。室温に戻し、減圧下溶媒を留去して析出物をろ取り、乾燥エーテル、ヘキサンで洗浄後、乾燥することにより題記化合物(9.8g, 定量的)を淡黄色結晶として得た。

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 3.00(6H, s), 6.75(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.76(2H, d, $J=8.8$ Hz).

20b) 5-(4-ジメチルアミノベンゾイル)アミノ-2-[4-(4-ジメチルアミノベンゾイル)アミノフェニル]ベンズイミダゾール

参考例1b)で得られた5-アミノ-2-(4-アミノフェニル)ベンズイミダゾール(450mg)と4-ジメチルアミノピリジン(245mg)のDMF(20ml)溶液へトリエチルアミン(1.21g)を加えた後、塩化4-ジメチルアミノベンゾイル(1.32g)を添加した。室温で15時間かきまぜた後、析出物をろ去し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトにより精製した後、酢酸エチル-メタノールより再結晶し、題記化合物を淡黄色針状晶(366mg, 収率35%)として得た。

元素分析 $C_{31}H_{30}N_6O_2 \cdot 0.95H_2O$ として

計算値(%) : C, 69.50; H, 6.00; N, 15.69

実測値(%) : C, 69.75; H, 6.20; N, 15.41

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 3.02(12H, s), 6.78(4H, d, $J=8.0$ Hz), 7.39-7.60(2H, m), 7.89-8.20(9H, m), 9.85-9.91(1H, m), 10.08(1H, s), 12.67(1H, s).

【0105】参考例21

2-(4-アミノフェニル)-5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

21a) 塩化4-ジエチルアミノベンゾイル

参考例20a)と同様の反応により、4-ジエチルアミノ安息香酸(10.73g)から題記化合物を吸湿性の淡黄色粉末(1.5g, 収率13%)として得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3400, 3060-2766, 2693-2401, 1713, 1609, 1508, 1472, 1466, 1449, 1400, 1387, 1375, 1279, 1215, 1181, 1154, 1115, 1017.

21b) 2-(4-アミノフェニル)-5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

参考例1b)で得た5-アミノ-2-(4-アミノフェニル)ベンズイミダゾール(450mg)、4-ジメチルアミノピリジン(245mg)をDMF(20ml)に溶解し、トリエチルアミン(1.21g)を加えた後、参考例21a)で得た化合物(1.32g)を添加した。室温で23時間かきまぜた後、析出物をろ去し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトにより精製して、題記化合物を淡黄色結晶性粉末(163mg, 収率20%)として得た。

元素分析 $C_{24}H_{25}N_5O \cdot 0.6H_2O$ として

計算値(%) : C, 70.26; H, 6.44; N, 17.07

実測値(%) : C, 70.14; H, 6.38; N, 17.04

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.13(6H, t, $J=7.0$ Hz), 3.42(4H, q, $J=7.0$ Hz), 5.54(2H, s), 6.66(2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.71(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.31-7.51(2H, m), 7.78-8.09(5H, m), 9.73-9.79(1H, m), 12.29(1H, s).

【0106】参考例22

5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-[4-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノフェニル]ベンズイミダゾール

アルゴン雰囲気下、参考例1b)で得た5-アミノ-2-(4-アミノフェニル)ベンズイミダゾール(450mg)、4-ジエチルアミノ安息香酸(1.16g)をDMF(20ml)に溶解し、シアノリン酸ジエチル(1.03g)のDMF溶液(2ml)を加えた。次いでトリエチルアミン(1.21g)を加えた後、室温で8日間かきまぜた。反応液に酢酸エチル(200ml)、水(200ml)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を半分の体積まで濃縮して、析出物をろ取した。この粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトにより精製して、題記化合物を淡黄色結晶性粉末(251mg, 収率22%)として得た。

元素分析 $C_{35}H_{38}N_6O_2 \cdot 0.75H_2O$ として

計算値(%) : C, 71.47; H, 6.77; N, 14.29

実測値(%) : C, 71.43; H, 6.71; N, 14.37

1H -NMR(DMSO- d_6 + CF_3COOH) δ : 1.14(12H, t, $J=7.1$ Hz), 3.45(8H, q, $J=7.1$ Hz), 6.79(4H, d, $J=8.4$ Hz), 7.78(1H, d,

J=8.8Hz), 7.87(1H, dd, J=1.6Hz, 8.8Hz), 7.90(4H, d, J=8.4Hz), 8.16(4H, s), 8.51(1H, d, J=1.6Hz), 10.23(1H, s), 10.33(1H, s).

【0107】参考例23

1-tert-ブトキシカルボニル-6-(4-ニトロベンゾイル)アミノ-2-[4-(4-ニトロベンゾイル)アミノフェニル]ベンズイミダゾール

23a) 1-tert-ブトキシカルボニル-5-ニトロ-2-(4-ニトロフェニル)ベンズイミダゾールおよび1-tert-ブトキシカルボニル-6-ニトロ-2-(4-ニトロフェニル)ベンズイミダゾール

参考例1a)で得た5-ニトロ-2-(4-ニトロフェニル)ベンズイミダゾール(2.85g)と4-ジメチルアミノピリジン(123mg)のTHF(300ml)溶液へ二炭酸ジ-tert-ブチル(4.34g)を滴下し、68時間かきまぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチル(300ml)を加え、希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトにより精製して、題記化合物を位置異性体混合物(3.24g, 収率84%)として得た。

一方の異性体: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.39(9H, s), 8.06(2H, d, J=8.8Hz), 8.25(1H, d, J=8.6Hz), 8.40(2H, d, J=8.8Hz), 8.41(1H, dd, J=2.0 and 8.6Hz), 8.68(1H, d, J=2.0Hz).

他方の異性体: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.42(9H, s), 8.03(1H, d, J=8.8Hz), 8.08(2H, d, J=9.0Hz), 8.33(1H, dd, J=2.2 and 8.8Hz), 8.41(2H, d, J=9.0Hz), 8.89(1H, d, J=2.2Hz).

【0108】23b) 5-アミノ-2-(4-アミノフェニル)-1-tert-ブトキシカルボニルベンズイミダゾールおよび6-アミノ-2-(4-アミノフェニル)-1-tert-ブトキシカルボニルベンズイミダゾール

参考例23a)で得た位置異性体混合物(1.06g)のTHF-メタノール(容積比: 1/1, 50ml)混合溶液に10%パラジウム炭素(0.2g)を加え、水素雰囲気下室温で激しくかきまぜた。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトにより精製して、第一画分より5-アミノ-2-(4-アミノフェニル)-1-tert-ブトキシカルボニルベンズイミダゾールを無晶形固体(0.45g, 収率50%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.40(9H, s), 5.22(2H, s), 5.43(2H, s), 6.59(1H, dd, J=2.0 and 8.6Hz), 6.61(2H, d, J=8.6Hz), 7.11(1H, d, J=2.0Hz), 7.25(2H, d, J=8.6Hz), 7.28(1H, d, J=8.6Hz).

ついで、第二画分より6-アミノ-2-(4-アミノフェニル)-1-tert-ブトキシカルボニルベンズイミダゾールを無晶形固体(0.41g, 収率46%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.42(9H, s), 4.97(2H, s), 5.49(2H, s), 6.61(2H, d, J=8.4Hz), 6.62(1H, dd, J=2.0 and 8.6Hz), 6.78(1H, d, J=2.0Hz), 7.29(2H, d, J=8.4Hz), 7.54(1

H, d, J=8.6Hz).

23c) 1-tert-ブトキシカルボニル-6-(4-ニトロベンゾイル)アミノ-2-[4-(4-ニトロベンゾイル)アミノフェニル]ベンズイミダゾール

参考例23b)で得た6-アミノ-2-(4-アミノフェニル)-1-tert-ブトキシカルボニルベンズイミダゾール(680mg)をDMF(20ml)に溶解し、氷冷下かきまぜながらトリエチルアミン(458mg)を加えた後、4-ニトロベンゾイルクロリド(800mg)のDMF溶液(5ml)を滴下した。同温度で3時間、徐々に室温に戻しさらに15時間かきまぜた。反応液に酢酸エチル(200ml)を加え、水(200ml)で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下に酢酸エチル溶液を濃縮し、析出物をろ取して、題記化合物(768mg, 収率60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.44(9H, s), 7.71-7.83(3H, m), 7.94-7.99(3H, m), 8.25(4H, d, J=8.6Hz), 8.27(1H, s), 8.40(4H, d, J=8.6Hz), 10.74(1H, s), 10.80(1H, s).

【0109】参考例24

1-tert-ブトキシカルボニル-6-[N-メチル-N-(4-ニトロベンゾイル)アミノ]-2-[4-[N-メチル-N-(4-ニトロベンゾイル)アミノ]フェニル]ベンズイミダゾール

アルゴン雰囲気下、参考例23c)で得た1-tert-ブトキシカルボニル-6-(4-ニトロベンゾイル)アミノ-2-[4-(4-ニトロベンゾイル)アミノフェニル]ベンズイミダゾール(623mg)をDMF(12.5ml)に溶解し、60%油性水素化ナトリウム(84mg)を添加した。15分間かきまぜた後、ヨウ化メチル(355mg)を滴下した。室温でさらに2時間かきまぜた後、反応液に酢酸エチル(125ml)と水(125ml)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトにより精製して、題記化合物を淡黄色粉末(500mg, 収率77%)として得た。

mp 145-150°C

元素分析 $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_8 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%): C, 61.49; H, 4.78; N, 12.65

実測値(%): C, 61.52; H, 4.73; N, 12.77

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.28(9H, s), 3.44(6H, s), 7.28-7.37(3H, m), 7.54-7.66(7H, m), 7.82(1H, d, J=8.8Hz), 8.05(2H, d, J=8.8Hz), 8.11(2H, d, J=8.8Hz).

【0110】参考例25

5-[N-メチル-N-(4-ニトロベンゾイル)アミノ]-2-[4-[N-メチル-N-(4-ニトロベンゾイル)アミノ]フェニル]ベンズイミダゾール

参考例24で得た1-tert-ブトキシカルボニル-6-[N-メチル-N-(4-ニトロベンゾイル)アミノ]-2-[4-[N-メチル-N-(4-ニトロベンゾイル)アミノ]フェニル]ベンズイミダゾール(100mg)を酢酸エチル(3ml)に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液(4N; 3ml)を加え、室温で8時間かきまぜた。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製して、題記化合物を黄色

粉末(36mg, 収率43%)として得た。

mp 177-180°C

元素分析 C₂₉H₂₂N₆O₆・1.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 60.31; H, 4.36;
N, 14.55

実測値(%) : C, 60.25; H, 4.30;
N, 14.26

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.45(6H, s), 7.15(1H, d, J=7.8Hz), 7.38-7.59(8H, m), 7.99-8.11(6H, m).

【0111】参考例26

6-[N-(4-アミノベンゾイル)-N-メチルアミノ]-2-[4-[N-(4-アミノベンゾイル)-N-メチルアミノ]フェニル]-1-tert-ブトキシカルボニルベンズイミダゾール

参考例24で得た1-tert-ブトキシカルボニル-6-[N-メチル-N-(4-ニトロベンゾイル)アミノ]-2-[4-[N-メチル-N-(4-ニトロベンゾイル)アミノ]フェニル]ベンズイミダゾール(300mg)をメタノール-THFの混合溶媒(容積比:1/1, 10ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(60mg)を加え、水素雰囲気下、5.5時間激しくかきまぜた。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製し、メタノールより再結晶して、題記化合物を無色針状晶(260mg, 収率96%)として得た。

mp 185-187°C

元素分析 C₃₄H₃₄N₆O₄・0.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 68.10; H, 5.88; N, 14.01

実測値(%) : C, 68.04; H, 5.92; N, 14.10

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 1.37(9H, s), 3.36(6H, s), 5.40(2H, s), 5.50(2H, s), 6.28(2H, d, J=8.6Hz), 6.35(2H, d, J=8.6Hz), 7.00(2H, d, J=8.6Hz), 7.04(2H, d, J=8.6Hz), 7.18(1H, dd, J=2.0Hz, 8.6Hz), 7.21(2H, d, J=8.6Hz), 7.48(1H, d, J=2.0Hz), 7.59(2H, d, J=8.4Hz), 7.85(1H, d, J=8.6Hz).

【0112】参考例27

5-[N-(4-アミノベンゾイル)-N-メチルアミノ]-2-[4-[N-(4-アミノベンゾイル)-N-メチルアミノ]フェニル]ベンズイミダゾール

参考例26で得た6-[N-(4-アミノベンゾイル)-N-メチルアミノ]-2-[4-[N-(4-アミノベンゾイル)-N-メチルアミノ]フェニル]-1-tert-ブトキシカルボニルベンズイミダゾール(181mg)をクロロホルム-エタノール混合溶媒(容積比:5/3, 8ml)に溶解し、27%エタノール性塩化水素(2ml)を加え、30分かきまぜた。溶媒を留去して得た残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製して、題記化合物を結晶性粉末(51mg, 収率34%)として得た。

mp 187-189°C

元素分析 C₂₉H₂₆N₆O₂・1.0H₂Oとして

計算値(%) : C, 68.49; H, 5.55; N, 16.52

実測値(%) : C, 68.83; H, 5.60; N, 16.19

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 3.44(6H, s), 6.86(2H, d, J=7.8Hz),

6.90(2H, d, J=7.4Hz), 7.27(2H, d, J=8.4Hz), 7.28(2H, d, J=8.4Hz), 7.32(1H, dd, J=2.0Hz, 8.8Hz), 7.46(2H, d, J=8.8Hz), 7.62(1H, d, J=2.0Hz), 7.67(1H, d, J=8.8Hz), 8.25(2H, d, J=8.6Hz).

【0113】参考例28

2-(4-アミノフェニル)-5-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

アルゴン雰囲気下、参考例1b)で得た5-アミノ-2-(4-アミノフェニル)ベンズイミダゾール(1.01g)、4-ニトロ安息香酸(0.752g)をDMF(25ml)に溶解し、氷冷下かきまぜながらジフェニルリン酸アジド(1.26g)のDMF溶液(5ml)を加えた。次いでトリエチルアミン(0.466g)を加えた後、徐々に室温に戻し、さらに45時間かきまぜた。反応液に酢酸エチル(200ml)、水(200ml)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を半分の体積まで濃縮して、析出した結晶をろ取し、乾燥して、題記化合物を黄色結晶(0.777g, 収率46%)として得た。

mp >300°C

20 元素分析 C₂₀H₁₅N₅O₃・0.3H₂Oとして

計算値(%) : C, 63.42; H, 4.15; N, 18.49

実測値(%) : C, 63.48; H, 4.18; N, 18.27

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 5.57(2H, s), 6.67(2H, d, J=8.6Hz), 7.39-7.54(2H, m), 7.82(2H, d, J=8.0Hz), 8.01-8.14(1H, m), 8.22(2H, d, J=8.6Hz), 8.39(2H, d, J=8.6Hz), 10.49-10.55(1H, m), 12.40(1H, s).

30 【0114】参考例29

5-(4-アミノベンゾイル)アミノ-2-(4-アミノフェニル)ベンズイミダゾール

参考例28で得た2-(4-アミノフェニル)-5-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール(354mg)をメタノール-THF(1/1;120ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(71mg)を加え、水素雰囲気下、15時間激しくかきまぜた。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮して粗生成物(300mg, 収率92%)を得た。この粗生成物をメタノールより再結晶して、題記化合物を淡黄色針状晶(125mg, 収率39%)として得た。

mp 173-175°C

元素分析 C₂₀H₁₇N₅O・0.75H₂Oとして

計算値(%) : C, 67.31; H, 5.22; N, 19.62

実測値(%) : C, 67.34; H, 5.21; N, 19.65

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 3.10-3.70(2H, br), 5.40-6.10(2H, brs), 6.62(2H, d, J=8.8Hz), 6.69(2H, d, J=8.6Hz), 7.45-7.56(2H, m), 7.75(2H, d, J=8.6Hz), 7.85(2H, d, J=8.8Hz), 8.14(1H, s), 9.82(1H, s).

【0115】参考例30

2-(4-アミノフェニル)-5-(4-ジメチルアミノベンゾイ

50

ル)アミノベンズイミダゾール

参考例1b)で得た5-アミノ-2-(4-アミノフェニル)ベンズイミダゾール(413mg)をDMF(18.4ml)に溶解し、氷冷下かきまぜながらトリエチルアミン(203mg)を加えた後、塩化4-ジメチルアミノベンゾイル(322mg)を添加した。次に4-ジメチルアミノピリジン(214mg)を加え同温度で3時間、徐々に室温に戻し、さらに14時間かきまぜた。反応液に酢酸エチル(200ml)を加え、水(200ml)で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下に溶媒を留去して得られた残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製して、題記化合物を結晶性粉末(372mg, 収率57%)として得た。

元素分析 $C_{22}H_{21}N_5O \cdot 0.65H_2O$ として

計算値(%) : C, 68.97; H, 5.87; N, 18.28

実測値(%) : C, 69.17; H, 6.18; N, 18.04

^1H-NMR (DMSO- d_6 + CF_3COOH) δ : 3.03(6H, s), 6.79(4H, d, $J=8.6Hz$), 7.67(1H, d, $J=9.0Hz$), 7.79(1H, dd, $J=1.4Hz, 8.4Hz$), 7.89(2H, d, $J=8.4Hz$), 7.91(2H, d, $J=8.4Hz$), 8.41(1H, d, $J=1.4Hz$), 10.18(1H, s).

【0116】参考例31

5-(4-ジメチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例75b)で得た5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(480mg)をDMF(20ml)に溶解し、氷冷下かきまぜながらトリエチルアミン(213mg)を加えた後、4-ジメチルアミノピリジン(123mg)及び塩化4-ジメチルアミノベンゾイル(386mg)を添加した。同温度で3時間、徐々に室温に戻しさらに15時間かきまぜた。反応液に酢酸エチル(350ml)を加え、水(150ml)、THF(200ml)で抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製した。溶出物をメタノール-エーテルより再結晶して、題記化合物を無色針状晶(318mg, 収率41%)として得た。

元素分析 $C_{23}H_{22}N_4O_2 \cdot 0.1H_2O$ として

計算値(%) : C, 71.15; H, 5.76; N, 14.43

実測値(%) : C, 71.08; H, 5.75; N, 14.50

^1H-NMR (DMSO- d_6 + CF_3COOH) δ : 3.03(6H, s), 3.92(3H, s), 6.79(2H, d, $J=9.0Hz$), 7.31(2H, d, $J=9.0Hz$), 7.77(1H, d, $J=8.6Hz$), 7.86(1H, dd, $J=1.7Hz, 8.6Hz$), 7.92(2H, d, $J=9.0Hz$), 8.18(2H, d, $J=9.0Hz$), 8.50(1H, d, $J=1.7Hz$), 10.23(1H, s).

【0117】参考例32

2-(4-メトキシフェニル)-5-(2-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

参考例75b)で得た5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(480mg)をDMF(20ml)に溶解し、トリエチルアミン(253mg)を加えた後、塩化2-ニトロベンゾイ

ル(純度90%; 413mg)のDMF溶液(2ml)を滴下した。室温20時間かきまぜた後、反応液に酢酸エチル(200ml)を加え、水(200ml)で洗浄した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して結晶化した残留物をエーテルで洗浄後、ろ取し、乾燥して、題記化合物を黄色結晶(463mg, 収率60%)として得た。

mp 179-181°C

元素分析 $C_{21}H_{16}N_4O_4 \cdot 0.4H_2O$ として

計算値(%) : C, 63.76; H, 4.28; N, 14.16

実測値(%) : C, 63.83; H, 4.26; N, 14.33

^1H-NMR (DMSO- d_6) δ : 3.85(3H, s), 7.11(2H, d, $J=8.8Hz$), 7.25-7.63(2H, m), 7.72-8.03(3H, m), 8.05-8.20(4H, m), 10.60-10.70(1H, m), 12.69(1H, s).

【0118】参考例33

2-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

参考例75b)で得た5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(480mg)をDMF(20ml)に溶解し、氷冷下かきまぜながらトリエチルアミン(253mg)を加えた後、塩化3-ニトロベンゾイル(372mg)のDMF溶液(3ml)を滴下した。徐々に室温に戻して46時間かきまぜた。反応液に酢酸エチル(200ml)を加え、水(200ml)で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮した。析出物をろ取し、乾燥して、題記化合物を黄色結晶(550mg, 収率71%)として得た。

mp 160-162°C

元素分析 $C_{21}H_{16}N_4O_4 \cdot 1.25H_2O$ として

計算値(%) : C, 61.38; H, 4.54; N, 13.64

実測値(%) : C, 61.34; H, 4.30; N, 13.64

^1H-NMR (DMSO- d_6) δ : 3.85(3H, s), 7.12(2H, d, $J=9.0Hz$), 7.43-7.56(2H, m), 7.86(1H, t, $J=8.0Hz$), 8.11(2H, d, $J=9.0Hz$), 8.20(1H, s), 8.45(2H, dd, $J=2.0Hz, 8.6Hz$), 8.84(1H, t, $J=2.0Hz$), 10.62(1H, s), 12.70(1H, s).

【0119】参考例34

5-(2-アミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例32で得た2-(4-メトキシフェニル)-5-(2-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール(342mg)をメタノール-THF混合溶媒(容積比: 1/1, 40ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(70mg)を加え、水素雰囲気下、4時間40分激しくかきまぜた。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製し、溶出物を酢酸エチル-メタノールで再結晶して、題記化合物を無色結晶(173mg, 収率55%)として得た。

元素分析 $C_{21}H_{18}N_4O_2 \cdot 1.0CH_3OH \cdot 0.25H_2O$ として

計算値(%) : C, 66.91; H, 5.74; N, 14.19

実測値(%) : C, 67.00; H, 5.84; N, 13.98

^1H-NMR (DMSO- d_6 + CF_3COOH) δ : 3.92(3H, s), 6.76(1H, t, $J=7.6Hz$), 6.90(1H, d, $J=7.6Hz$), 7.26-7.38(1H, m), 7.3

2 (2H, d, J=8.8Hz), 7.73 (1H, d, J=6.8Hz), 7.81 (2H, s),
8.20 (2H, d, J=8.8Hz), 8.41 (1H, s), 10.45 (1H, s).

【0120】参考例35

5-(3-アミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例33で得た2-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール(416mg)をメタノール-THF混合溶媒(容積比:1/1、60ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(84mg)を加え、水素雰囲気下、4時間激しくかきまぜた。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。10
残留物を酢酸エチル-メタノールから再結晶して、題記化合物を無色結晶(275mg, 収率72%)として得た。

元素分析 $C_{21}H_{18}N_4O_2 \cdot 2.1H_2O$ として

計算値(%) : C, 63.66; H, 5.65; N, 14.14

実測値(%) : C, 63.51; H, 5.46; N, 13.99

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 3.88 (3H, s), 6.78 (1H, dt, J=2.1Hz, 7.4Hz), 7.10-7.24 (5H, m), 7.63 (2H, s), 8.17 (2H, d, J=8.8Hz), 8.29 (1H, s), 10.24 (1H, s).

【0121】参考例36

5-(4-アセチルアミノベンゼンスルホニル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例75b)で得た5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(680mg)をDMF(20ml)に溶解し、氷冷下かきまぜながらトリエチルアミン(253mg)を加えた後、塩化4-アセトアミドベンゼンスルホニル(468mg)を添加した。徐々に室温に戻し、さらに室温で46時間かきまぜた。反応液に水(200ml)を加え、酢酸エチル(200ml、100ml)で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。抽出液を減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製し、さらに酢酸エチルから再結晶して、題
記化合物を無色針状晶(463mg, 収率53%)として得た。

mp 170-172°C

元素分析 $C_{22}H_{20}N_4O_4S \cdot 0.4H_2O \cdot 0.5CH_3COOEt$ として

計算値(%) : C, 59.10; H, 5.12; N, 11.49

実測値(%) : C, 59.22; H, 4.95; N, 11.54

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.04 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.90 (1H, dt, J=2.0Hz, 8.4Hz), 7.08 (2H, d, J=8.8Hz), 7.21-7.46 (2H, m), 7.65 (4H, s), 8.00-8.08 (2H, m), 9.87-9.98 (1H, m), 10.25 (1H, s), 12.61-12.68 (1H, m).

【0122】参考例37

5-(4-アミノベンゼンスルホニル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例36で得た5-(4-アセチルアミノベンゼンスルホニル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(220mg)を4N塩酸(40ml)に懸濁し、80-85°Cで4時間かきまぜた。反応液に濃アンモニア水を加え中和した。酢酸エチル(100ml)で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製後、酢酸エチル-メタノールより再結晶して、題記化合物を無色結晶(178mg, 収率90%)とし

て得た。

mp 148-150°C

元素分析 $C_{20}H_{18}N_4O_3S \cdot 0.9H_2O \cdot 0.5CH_3OH$ として

計算値(%) : C, 58.81; H, 5.25; N, 13.38

実測値(%) : C, 58.90; H, 5.19; N, 13.13

1H -NMR(DMSO- d_6 + CF_3COOH) δ : 3.91 (3H, s), 6.56 (2H, d, J=8.8Hz), 7.27 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.8Hz), 7.29 (2H, d, J=8.8Hz), 7.45 (2H, d, J=8.8Hz), 7.48 (1H, d, J=2.0Hz), 7.68 (1H, d, J=8.8Hz), 8.12 (2H, d, J=8.8Hz), 10.29 (1H, s).

【0123】参考例38

2-(4-ジエチルアミノフェニル)-5-(4-メトキシベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

参考例123b)で得た化合物(5-アミノ-2-(4-ジエチルアミノフェニル)ベンズイミダゾール)(0.28g)とトリエチルアミン(0.13g)をTHF(30ml)に溶解し、0°Cに冷却しながら4-メトキシベンゾイルクロリド(0.17g)を加えて、0°Cで10分間、室温で13時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水と飽和重曹水と酢酸エチルを加えて、有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を淡褐色粉末(0.33g, 収率80%)として得た。

元素分析値 $C_{25}H_{26}N_4O_2 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値(%) : C, 70.90; H, 6.43; N, 13.23

実測値(%) : C, 70.96; H, 6.13; N, 13.24

1H -NMR(CDCl₃) δ : 1.14 (6H, t, J=7.1Hz), 3.32 (4H, q, J=6.9Hz), 3.84 (3H, s), 6.57 (2H, d, J=8.8Hz), 6.93 (2H, d, J=8.8Hz), 7.15 (1H, d, J=8.2Hz), 7.52 (1H, d, J=8.6Hz), 7.84 (2H, d, J=8.8Hz), 7.86 (2H, d, J=8.8Hz), 8.14 (2H, s).

【0124】参考例39

5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

アルゴン雰囲気下、参考例75b)で得た5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(480mg)、4-ジエチルアミノ安息香酸(406mg)をDMF(20ml)に溶解し、氷冷下かきまぜながらシアノリン酸ジエチル(343mg)のDMF溶液(1.5ml)を加えた。次いでトリエチルアミン(253mg)を加えた後、徐々に室温に戻した。1時間後に4-ジメチルアミノピリジン(256mg)を添加し、さらに38時間かきまぜた。反応液に酢酸エチル(200ml)と水(200ml)を加え、分液した。有機層を減圧濃縮し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製後、メタノール-エーテルから再結晶して、題記化合物を無色結晶(586mg, 収率71%)として得た。元素分析 $C_{25}H_{26}N_4O_2$ として

計算値(%) : C, 72.44; H, 6.32; N, 13.52

実測値(%) : C, 72.31; H, 6.40; N, 13.40

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.13 (6H, t, J=7.0Hz), 3.42 (4H, q, J=7.0Hz), 3.84 (3H, s), 6.72 (2H, d, J=8.8Hz), 7.10 (2H,

d, J=8.8Hz), 7.37-7.58 (2H, m), 7.86 (2H, d, J=8.8Hz), 8.08 (2H, d, J=8.8Hz), 8.10-8.18 (1H, m), 9.78-9.85 (1H, m), 12.61 (1H, s).

【0125】参考例40

4-[N-[2-(4-ジエチルアミノフェニル)ベンズイミダゾール-5-イル]カルバモイル]安息香酸メチル

テレフタル酸モノメチル (0.18 g) とDMF (1滴) をTHF (10 mL) に溶解し、塩化オギザリル (0.10 ml) を滴下して、室温で14時間かきまぜた。溶媒を減圧留去して得られた残留物をTHF (10 ml) に溶解し、この溶液を参考例123bで得た化合物(5-アミノ-2-(4-ジエチルアミノフェニル)ベンズイミダゾール) (0.28 g) とトリエチルアミン (0.12 g) のTHF溶液 (70 ml) 中に0°Cに冷却しながら滴下して、0°Cで30分間、室温で3時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水と飽和重曹水と酢酸エチルを加えて、有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を褐色粉末 (0.37 g, 収率84%) として得た。

mp 147-150°C

元素分析値 C₂₆H₂₆N₄O₃·0.3H₂Oとして

計算値 (%) : C, 69.72; H, 5.99; N, 12.51

実測値 (%) : C, 69.65; H, 6.03; N, 12.38

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.13 (6H, t, J=7.0 Hz), 3.32 (4H, q, J=6.6 Hz), 3.93 (3H, s), 6.55 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.22 (1H, m), 7.50 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.83 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.05 (3H, m), 8.46 (1H, br s).

【0126】参考例41

5-[N-(4-ジメチルアミノベンゾイル)-N-メチルアミノ]-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

アルゴン雰囲気下、6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール (220mg) をDMF (5ml) に溶解し、60%油性水素化ナトリウム (21mg) を添加した。5分かきまぜた後、ヨウ化メチル (88.7mg) を滴下し、さらに2時間かきまぜた。反応液に酢酸エチル (50ml) と水 (50ml) を加えて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られた残留物をエタノール (5ml) に溶解した。この溶液に27%エタノール性塩酸 (5ml) を加え室温で4時間かきまぜた。減圧下に溶媒を留去して、残留物を微細化後、無水エーテルで洗浄し、ろ取し、乾燥した。得られた固体 (157mg) と4-ジメチルアミノピリジン (97mg) を乾燥DMF (5ml) に溶解し、トリエチルアミン (122mg) を加え、かきまぜた。次に塩化4-ジメチルアミノベンゾイル (145mg) を添加し、

室温で65時間かきまぜた。反応液に酢酸エチル (50ml) と水 (50ml) を加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。減圧下に溶媒を留去して得られた残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製した後、酢酸エチル-メタノールから再結晶して、題記化合物を無色結晶 (84mg, 収率44%) として得た。

mp 228-230°C

元素分析 C₂₄H₂₄N₄O₂·0.1H₂Oとして

計算値 (%) : C, 71.66; H, 6.06; N, 13.93

実測値 (%) : C, 71.62; H, 5.90; N, 13.82

¹H-NMR(DMSO-d₆+CF₃COOH) δ : 2.86 (6H, s), 3.43 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.48 (2H, d, J=9.0Hz), 7.19 (2H, d, J=9.0Hz), 7.29 (2H, d, J=8.8Hz), 7.34 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.6Hz), 7.61 (1H, d, J=2.0Hz), 7.72 (1H, d, J=8.6Hz), 8.16 (2H, d, J=8.8Hz).

【0127】参考例42

5-[N-(4-ジメチルアミノベンゾイル)-N-プロピルアミノ]-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

アルゴン雰囲気下、6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール (220mg) をDMF (5ml) に溶解し、60%油性水素化ナトリウム (21mg) を添加した。10分かきまぜた後、ヨウ化プロピル (107mg) を滴下し、室温で2時間かきまぜた。反応液に酢酸エチル (50ml) と水 (50ml) を加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られた残留物をエタノール (5ml) に溶解した。この溶液に27%エタノール性塩酸 (5ml) を加え、室温で4時間かきまぜた。減圧下に溶媒を留去後、残留物を微細化してエーテルで洗浄し、ろ取し、乾燥した。この固体 (164mg) と4-ジメチルアミノピリジン (92mg) を乾燥DMF (5ml) に溶解し、トリエチルアミン (117mg) を加え、かきまぜた。次に塩化4-ジメチルアミノベンゾイル (140mg) を添加し、室温で5日間かきまぜた。反応液に酢酸エチル (50ml) と水 (50ml) を加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。減圧下に溶媒を留去して得られた残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製後、酢酸エチル-メタノールから再結晶して、題記化合物を無色結晶 (100mg, 収率51%) として得た。

mp 262-264°C

元素分析 C₂₆H₂₈N₄O₂として

計算値 (%) : C, 72.87; H, 6.59; N, 13.07

実測値 (%) : C, 72.76; H, 6.55; N, 13.16

¹H-NMR(DMSO-d₆+CF₃COOH) δ : 0.88 (3H, t, J=7.4Hz), 1.54 (2H, m), 2.85 (6H, s), 3.87 (2H, t, J=7.4Hz), 3.91 (3H, s), 6.47 (2H, d, J=8.2Hz), 7.17 (2H, d, J=8.2Hz), 7.29 (3H, d-like, J=8.4Hz), 7.57 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (2H, d, J=8.4Hz).

【0128】参考例43

5-(5-インドリル)カルボニルアミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

ニル)ベンズイミダゾール

アルゴン雰囲気下、参考例75b)で得た5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(480mg)、インドール-5-カルボン酸(339mg)をDMF(20ml)に溶解し、氷冷下かきまぜながらシアノリン酸ジエチル(343mg)のDMF溶液(1.5ml)を加えた。次いでトリエチルアミン(253mg)を加えた後、徐々に室温に戻した。1時間後4-ジメチルアミノピリジン(256mg)を添加し、4日間かきまぜた。反応液に酢酸エチル(200ml)と水(200ml)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られた残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製後、クロロホルム-メタノールから再結晶して、題記化合物を無色結晶(460mg, 収率60%)として得た。

mp 157-159°C

元素分析 C₂₃H₁₈N₄O₂·0.3H₂Oとして

計算値(%) : C, 71.23; H, 4.83; N, 14.45

実測値(%) : C, 71.00; H, 4.81; N, 14.34

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 3.85(3H, s), 6.59(1H, s), 7.11(2H, d, J=8.8Hz), 7.45-7.60(4H, m), 7.78(1H, dd, J=1.6Hz, 8.6Hz), 8.11(2H, d, J=8.8Hz), 8.23(1H, brs), 8.30(1H, s), 10.13(1H, s), 11.38(1H, s), 12.65(1H, s).

【0129】参考例44

5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(3-メトキシフェニル)-ベンズイミダゾール

参考例97bで得た化合物(5-アミノ-2-(3-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール)(0.48g)と4-ジエチルアミノ安息香酸(0.41g)をDMF(15ml)に溶解し、0°Cに冷却しながらシアノリン酸ジエチル(0.34g)のDMF溶液(2ml)を滴下して、0°Cで15分間かきまぜた。得られる混合液にトリエチルアミン(0.24g)を加えて、室温で1時間かきまぜた。さらに4-ジメチルアミノピリジン(0.26g)を加えて、室温で18時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水を加えて、析出物をろ取り、酢酸エチル-メタノールから再結晶して、題記化合物を淡褐色粉末(0.57g, 収率69%)として得た。

元素分析値 C₂₅H₂₆N₄O₂·0.2C₄H₈O₂·0.2H₂Oとして

計算値(%) : C, 71.12; H, 6.48; N, 12.86

実測値(%) : C, 71.12; H, 6.48; N, 12.86

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 1.14(6H, t, J=7.0Hz), 3.42(4H, q, J=7.0Hz), 3.85(3H, s), 6.73(2H, d, J=9.2Hz), 7.01-7.07(1H, m), 7.41-7.48(2H, m), 7.58(1H, d, J=8.8Hz), 7.71-7.80(2H, m), 7.86(2H, d, J=8.8Hz), 8.20-8.24(1H, m), 9.80-9.89(1H, m), 12.80(1H, m).

【0130】参考例45

2-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(ピロール-1-イル)ベンゾイル]アミノベンズイミダゾール

アルゴン雰囲気下、参考例75b)で得た5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(480mg)、4-(ピロール-1-イル)安息香酸(394mg)をDMF(20ml)に溶解し、氷

冷下かきまぜながらシアノリン酸ジエチル(343mg)のDMF溶液(2ml)を加えた。次にトリエチルアミン(253mg)を加えた後、徐々に室温に戻した。1時間後に4-ジメチルアミノピリジン(256mg)を添加し、室温でさらに43時間かきまぜた。反応液に酢酸エチル(200ml)と水(200ml)を加え、分液した。有機層を減圧下に1/3の体積まで濃縮し、析出物をろ取り、乾燥して、題記化合物を淡褐色結晶(662mg, 収率81%)として得た。

元素分析 C₂₅H₂₀N₄O₂·0.25H₂Oとして

計算値(%) : C, 72.71; H, 5.00; N, 13.57

実測値(%) : C, 72.67; H, 4.97; N, 13.59

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 3.85(3H, s), 6.33(2H, t, J=2.2Hz), 7.11(2H, d, J=8.8Hz), 7.53(4H, t, J=2.2Hz), 7.77(2H, d, J=8.8Hz), 8.07-8.21(5H, m), 10.27(1H, s), 12.66(1H, s).

【0131】参考例46

5-[4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)ベンゾイル]アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

アルゴン雰囲気下、参考例75b)で得た5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(480mg)、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノ安息香酸(528mg)をDMF(20ml)に溶解し、氷冷下かきまぜながらシアノリン酸ジエチル(343mg)のDMF溶液(2ml)を加えた。次にトリエチルアミン(253mg)を加えた後、徐々に室温に戻した。室温でさらに22時間かきまぜた後、反応液に酢酸エチル(200ml)と水(200ml)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下に溶媒を留去して得られた残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製して、表題化合物を無晶形粉末(815mg; 収率86%)として得た。

mp 135-137°C

元素分析 C₂₇H₂₈N₄O₄·0.4H₂Oとして

計算値(%) : C, 67.60; H, 6.05; N, 11.68

実測値(%) : C, 67.68; H, 6.05; N, 11.76

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 1.44(9H, s), 3.26(3H, s), 3.85(3H, s), 7.11(2H, d, J=8.8Hz), 7.43-7.60(4H, m), 7.98(2H, d, J=8.6Hz), 8.09-8.24(3H, m), 10.25(1H, s), 12.68(1H, s).

【0132】参考例47

2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-メチルアミノベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

参考例46で得た5-[4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノベンゾイル]アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(516mg)の塩化メチレン(20ml)溶液にトリフルオロ酢酸(2ml)を加え、室温で4時間かきまぜた。減圧下に溶媒を留去して得られた残留物に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分液した。析出した結晶をろ取りして、題記化合物の二トリフルオロ酢酸塩(180mg, 27%)を得た。一方、ろ液を濃縮して得られた残留物を酢酸エチル-メタノールから再結晶して、さらに題

記化合物を淡褐色結晶(231mg, 収率57%)として得た。

mp 284-286°C

元素分析 C₂₂H₂₀N₄O₂・0.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 69.28; H, 5.55; N, 14.69

実測値(%) : C, 69.52; H, 5.63; N, 14.35

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.75(3H, s), 3.85(3H, s), 6.29(1H, brs), 6.60(2H, d, J=8.8Hz), 7.11(2H, d, J=8.8Hz), 7.49(2H, s), 7.83(2H, d, J=8.8Hz), 8.10(2H, d, J=8.8Hz), 8.15(1H, s), 9.81(1H, s).

【0133】参考例48

5-(5-インドリニル)カルボニルアミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例43で得た5-(5-インドリニル)カルボニルアミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(293mg)をトリフルオロ酢酸(6ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(60mg)を加えた後、水素雰囲気下、室温で18時間激しくかきまぜた。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮して得た残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製して、題記化合物を無晶形粉末(125mg, 収率43%)として得た。

mp 151-153°C

元素分析 C₂₃H₁₉N₄O₂・0.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 70.30; H, 5.14; N, 14.28

実測値(%) : C, 70.65; H, 5.44; N, 14.28

¹H-NMR(DMSO-d₆+CD₃OD) δ : 3.08(2H, t, J=8.6Hz), 3.64(2H, t, J=8.6Hz), 3.85(3H, s), 6.61(1H, d, J=8.2Hz), 6.97(2H, d, J=8.4Hz), 7.15(1H, d, J=8.2Hz), 7.53(1H, d, J=8.4Hz), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 7.67(1H, s), 7.98(2H, d, J=8.4Hz), 8.05(1H, s).

【0134】参考例49

5-(3,4-ジメトキシシンナモイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

アルゴン雰囲気下、参考例75b)で得た5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(480mg)と3,4-ジメトキシ桂皮酸(438mg)のDMF(20ml)溶液に氷冷下、かきまぜながらシアノリン酸ジエチル(343mg)のDMF(2ml)溶液を加えた。次にトリエチルアミン(253mg)を加えた後、徐々に室温に戻し、さらに70時間かきまぜた。反応液に酢酸エチル(200ml)と水(200ml)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製して、題記化合物を黄色結晶(576mg, 収率67%)として得た。

mp 149-151°C

元素分析 C₂₅H₂₃N₃O₄・0.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 68.48; H, 5.52; N, 9.58

実測値(%) : C, 68.37; H, 5.68; N, 9.69

¹H-NMR(DMSO-d₆+CF₃COOH) δ : 3.82(3H, s), 3.85(3H, s), 3.92(3H, s), 6.76(1H, d, J=15.6Hz), 7.03(1H, d, J=8.2Hz), 7.23(1H, d, J=8.2Hz), 7.25(1H, s), 7.32(2H, d, J=8.8Hz), 7.61(1H, d, J=15.6Hz), 7.64(1H, dd, J=1.8Hz,

9.0Hz), 7.79(1H, d, J=9.0Hz), 8.17(2H, d, J=8.8Hz), 8.54(1H, d, J=1.8Hz), 10.58(1H, s).

【0135】参考例50

5-(4-アセチルベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

アルゴン雰囲気下、参考例75b)で得た5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(480mg)と4-アセチル安息香酸(345mg)のDMF(20ml)溶液に冷下、かきまぜながらシアノリン酸ジエチル(343mg)のDMF(2ml)溶液を加えた。15分かきまぜた後、トリエチルアミン(253mg)を加え、徐々に室温に戻した。1時間後に4-ジメチルアミノピリジン(256mg)を添加し、さらに40時間かきまぜた。反応液に酢酸エチル(200ml)と水(200ml)を加え、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムと無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残留物を酢酸エチル-メタノールから再結晶して、題記化合物を黄色結晶(430mg, 収率56%)として得た。

mp 276-278°C

元素分析 C₂₃H₁₉N₃O₃・0.25H₂Oとして

20 計算値(%) : C, 70.85; H, 5.04; N, 10.78

実測値(%) : C, 70.76; H, 4.85; N, 10.85

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.66(3H, s), 3.85(3H, s), 7.10(2H, d, J=9.0Hz), 7.52(2H, brs), 8.10(6H, t, J=4.4Hz), 8.18(1H, s), 10.42(1H, s).

【0136】参考例51

5-(4-ブロモベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(790mg)のDMF(33ml)溶液にトリエチルアミン(501mg)を加えた後、塩化4-ブロモベンゾイル(761mg)のTHF溶液(3ml)を滴下した。室温で19時間かきまぜた後、反応液に酢酸エチル(330ml)を加え、水(330ml)で洗浄した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、減圧下に1/5程度の体積まで濃縮し、析出した結晶をろ取し、乾燥して、題記化合物を淡黄色結晶(1.23g, 収率89%)として得た。

mp 271-272°C

元素分析 C₂₁H₁₆N₃O₂Brとして

計算値(%) : C, 59.73; H, 3.82; N, 9.95

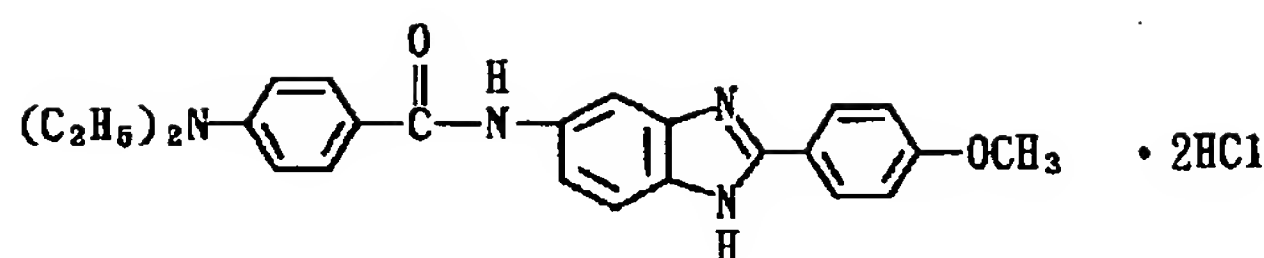
40 実測値(%) : C, 59.77; H, 3.89; N, 9.98

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 3.85(3H, s), 7.11(2H, d, J=8.6Hz), 7.42-7.58(2H, m), 7.75(2H, d, J=8.6Hz), 7.95(2H, d, J=8.6Hz), 8.10(2H, d, J=8.6Hz), 8.15(1H, brs), 10.33(1H, s).

【0137】参考例52

5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール二塩酸塩

【化17】



参考例39で得た5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(300mg)のエタノール(10ml)溶液に27%エタノール性塩化水素(1ml)を加え、室温で1時間かきまぜた。析出した結晶をろ

取し、少量のエタノール、無水エーテルで洗浄後、乾燥

して、題記化合物を無色結晶(335mg, 収率95%)として得

た。
元素分析 $C_{25}H_{26}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として
計算値(%) : C, 60.49; H, 5.89;
N, 11.29

実測値(%) : C, 60.78; H, 5.95;
N, 11.35
 ^1H-NMR (DMSO- d_6 + D_2O) δ : 1.12(6H, t, J=7.2Hz), 3.51(4H, q, J=7.2Hz), 3.91(3H, s), 7.13(2H, d, J=9.0Hz), 7.29(2H, d, J=9.0Hz), 7.77(1H, d, J=9.0Hz), 7.84(1H, d, J=9.0Hz), 8.00(2H, d, J=9.0Hz), 8.19(2H, d, J=9.0Hz), 8.47(1H, s).

【0138】参考例53

5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)ベンズイミダゾール

アルゴン雰囲気下、参考例9b)で得た5-アミノ-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)ベンズイミダゾール(268mg)と4-ジエチルアミノ安息香酸(203mg)のDMF(10ml)溶液に氷冷下、かきまぜながらシアノリン酸ジエチル(172mg)のDMF(1ml)溶液を加えた。15分かきまぜた後、トリエチルアミン(127mg)を加え、徐々に室温に戻した。1時間後

に4-ジメチルアミノピリジン(128mg)を加え、さらに68

時間かきまぜた。反応液に酢酸エチル(100ml)と水(100ml)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムと無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製し、酢酸エチル-メタノールから再結晶して、題記化合物を黄色結晶(275mg, 収率62%)として得た。

元素分析 $C_{26}H_{26}N_4O_3 \cdot 0.25H_2O$ として
計算値(%) : C, 69.86; H, 5.98; N, 12.53
実測値(%) : C, 69.90; H, 6.01; N, 12.56
 ^1H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.14(6H, t, J=7.0Hz), 3.42(4H, q, J=7.0Hz), 3.90(3H, s), 6.73(2H, d, J=9.0Hz), 7.57(2H, s), 7.88(2H, d, J=9.0Hz), 8.12(2H, d, J=8.6Hz), 8.24(1H, s), 8.30(2H, d, J=8.6Hz), 9.89(1H, s).

【0139】参考例54

2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピロリジノベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

54a) 4-ピロリジノ安息香酸エチル

酢酸パラジウム(II)(180mg)、(S)-(-)-2,2'-ビス(ジフ

エニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)(740mg)および炭酸セシウム(4.56g)を三つ口フラスコに入れ、内部をアルゴン置換した。次に4-プロモ安息香酸エチル(4.58g)とピロリジン(1.71g)のトルエン(40ml)を上記フラスコに加えた。フラスコ内を再度アルゴン置換し、アルゴン雰囲気下100°Cで24時間かきまぜた。不溶物をろ去し、ろ液をエーテルで希釈後、稀塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。減圧下に溶媒を留去して得られた残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製して、題記化合物を無色結晶(2.73g, 収率62%)として得た。

^1H-NMR (CDCl₃) δ : 1.36(3H, t, J=7.1Hz), 1.99-2.06(4H, m), 3.35(4H, t, J=6.7Hz), 4.32(2H, q, J=7.1Hz), 6.50(2H, d, J=9.0Hz), 7.91(2H, d, J=9.0Hz).

54b) 4-ピロリジノ安息香酸

4-ピロリジノ安息香酸エチル(2.20g)をTHF(15ml)に溶解し、1N水酸化ナトリウム(15ml)を加えた。得られる混合液にエタノール(15ml)を加え、均一溶液とした後、70°Cで75時間かきまぜた。室温に戻して水を加えた後、有機溶媒を留去した。残った水層を酢酸エチルで洗浄し、1N塩酸(15ml)を加えた。析出物をろ取し、水洗後、乾燥して、題記化合物を無色結晶(1.79g, 収率94%)として得た。

^1H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.97(4H, t, J=6.4Hz), 3.29(4H, t, J=6.4Hz), 6.53(2H, d, J=8.8Hz), 7.75(2H, d, J=8.8Hz), 12.00(1H, s).

54c) 2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピロリジノベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

アルゴン雰囲気下、5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(480mg)と4-ピロリジノ安息香酸(402mg)のDMF(20ml)溶液へ氷冷下かきまぜながらシアノリン酸ジエチル(343mg)のDMF溶液(1.5ml)を加えた。15分後にトリエチルアミン(253mg)を加え、徐々に室温に戻し、1時間後に4-ジメチルアミノピリジン(256mg; 2.1mmol)を添加して、さらに38時間かきまぜた。反応液に酢酸エチル(200ml)と水(200ml)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮した。析出した結晶をろ取し、メタノール-THFから再結晶して、題記化合物を無色結晶(340mg, 収率41%)として得た。

mp 271-273°C

元素分析 $C_{25}H_{24}N_4O_2 \cdot 0.5MeOH \cdot 0.1H_2O$ として

計算値(%) : C, 71.18; H, 6.14; N, 13.02

実測値(%) : C, 71.03; H, 6.04; N, 12.96

^1H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.99(4H, m), 3.33(4H, m), 3.85(3H, s), 6.60(2H, d, J=8.8Hz), 7.10(2H, d, J=8.8Hz), 7.48(2H, brs), 7.90(2H, d, J=8.8Hz), 8.10(2H, d, J=8.8Hz),

8. 17 (1H, brs), 9. 84 (1H, s), 12. 63 (1H, s).

【0140】参考例55

2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピペリジノベンゾイル)
アミノベンズイミダゾール

55a) 4-ピペリジノ安息香酸エチル

酢酸パラジウム(II) (90mg)、BINAP (370mg) および炭酸セシウム (4. 56g) を三つ口フラスコに加え、内部をアルゴン置換した後、トルエン (40ml) を加えた。次に4-ブromo安息香酸エチル (3. 27ml) とピペリジン (2. 37ml) を加え、アルゴン雰囲気下、100°Cで21時間かきまぜた。不溶物をろ去し、ろ液をエーテルで希釈後、稀塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製して、題記化合物を淡黄色結晶 (286mg, 収率6%) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 36 (3H, t, J=7. 0Hz), 1. 65 (6H, brs), 3. 33 (4H, t, J=6. 0Hz), 4. 32 (2H, q, J=7. 0Hz), 6. 85 (2H, d, J=9. 0Hz), 7. 91 (2H, d, J=9. 0Hz).

55b) 4-ピペリジノ安息香酸

4-ピペリジノ安息香酸エチル (280mg) のエタノール (2. 4ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム (2. 4ml) を加え、次にテトラヒドロフラン (1. 2ml) を加えて、均一溶液とした。反応液を60°Cで13時間、さらに70°Cで5時間かきまぜた。室温に戻して水を加えた後、有機溶媒を留去した。残った水層を酢酸エチルで洗浄し、1N塩酸 (2. 4ml) を加えて、酢酸エチル-THF (容積比 : 2/1) 混合溶媒で抽出した。減圧下に溶媒を留去して析出物をろ取し、洗浄し、乾燥して、題記化合物を無色結晶 (178mg, 収率72%) として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 59 (6H, s), 3. 32 (4H, s), 6. 92 (2H, d, J=9. 2Hz), 7. 75 (2H, d, J=9. 2Hz).

55c) 2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピペリジノベンゾイル)
アミノベンズイミダゾール

アルゴン雰囲気下、5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール (180mg) と4-ピペリジノ安息香酸 (162mg) のDMF (7. 5ml) 溶液に氷冷下かきまぜながらシアノリン酸ジエチル (129mg) のDMF (1ml) 溶液を加えた。15分後にトリエチルアミン (95mg) を加え、徐々に室温に戻した。1時間後に4-ジメチルアミノピリジン (96mg) を添加し、さらに24. 5時間かきまぜた。反応液に酢酸エチル (75ml) と水 (75ml) を加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮した。析出物をろ取し、クロロホルム-メタノールから再結晶して、題記化合物 (138mg, 収率43%) を得た。

元素分析 C₂₆H₂₆N₄O₂ · 0. 5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 71. 70; H, 6. 25; N, 12. 86

実測値 (%) : C, 71. 56; H, 6. 29; N, 12. 69

¹H-NMR (DMSO-d₆ + CF₃COOH) δ : 1. 67 (6H, brs), 3. 43 (4H, brs), 3. 93 (3H, s), 7. 22 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 32 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 79 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 87 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 98 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 19 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 52 (1H, s), 10. 40 (1H, s).

98 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 19 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 52 (1H, s), 10. 40 (1H, s).

【0141】参考例56

2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-モルホリノベンゾイル)
アミノベンズイミダゾール

56a) 4-モルホリノ安息香酸エチル

酢酸パラジウム(II) (90mg)、BINAP (370mg) および炭酸セシウム (4. 56g) を三つ口フラスコに加え内部をアルゴン置換した後、トルエン (40ml) を加えた。次に4-ブromo安息香酸エチル (3. 27ml) とモルホリン (2. 09ml) を加え、アルゴン雰囲気下、100°Cで21時間かきまぜた。不溶物をろ去し、ろ液をエーテルで希釈後、稀塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄した。減圧下に溶媒を留去して得られた残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製して、題記化合物を無色結晶 (796mg, 収率17%) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 37 (3H, t, J=7. 0Hz), 3. 28 (4H, t, J=4. 9Hz), 3. 86 (4H, t, J=4. 9Hz), 4. 34 (2H, q, J=7. 0Hz), 6. 86 (2H, d, J=9. 0Hz), 7. 95 (2H, d, J=9. 0Hz).

56b) 4-モルホリノ安息香酸

4-モルホリノ安息香酸エチル (790mg) のエタノール (6. 7ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム (6. 7ml) を加え、次にTHF (3. 35ml) を加えて均一溶液とした。反応液を60°Cで13時間、さらに70°Cで5時間かきまぜた後、室温に戻して、水を加え、有機溶媒を減圧下に留去した。残った水層に1N塩酸 (6. 7ml) を加え、酢酸エチル-THF (2/1) 混合溶媒で抽出した。減圧下に溶媒を留去して析出物をろ取し、洗浄し、乾燥して、題記化合物を無色結晶 (668mg, 収率96%) として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3. 25 (4H, t, J=4. 8Hz), 3. 74 (4H, t, J=4. 8Hz), 6. 97 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 80 (2H, d, J=8. 8Hz).

56c) 2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-モルホリノベンゾイル)
アミノベンズイミダゾール

アルゴン雰囲気下、5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール (480mg) と4-モルホリノ安息香酸 (436mg) のDMF (20ml) 溶液に、氷冷下かきまぜながらシアノリン酸ジエチル (343mg) のDMF (2ml) 溶液を加えた。15分後にトリエチルアミン (253mg) を加え、徐々に室温に戻した。1時間後に4-ジメチルアミノピリジン (256mg) を添加し、室温でさらに18時間かきまぜた。反応液に酢酸エチル (200ml) と水 (200ml) を加え、分液した。有機層を減圧濃縮して、析出物をろ取し、クロロホルム-メタノール (容積比 : 4/1, 20ml) 混合溶媒中、加温しながらかきまぜた後、析出している結晶をろ取し、乾燥して、表題化合物 (467mg, 収率55%) を得た。

mp 283-285°C

元素分析 C₂₅H₂₄N₄O₃ · H₂Oとして

計算値 (%) : C, 67. 25; H, 5. 87; N, 12. 55

実測値 (%) : C, 67. 06; H, 5. 57; N, 12. 31

¹H-NMR (DMSO-d₆ + CF₃COOH) δ : 3. 29 (4H, t, J=4. 9Hz), 3. 79 (4H, t, J=4. 9Hz), 6. 97 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 80 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 98 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 19 (2H, d, J=8. 8Hz), 8. 52 (1H, s), 10. 40 (1H, s).

7.8 (4H, t, J=4.9Hz), 3.93 (3H, s), 7.07 (2H, d, J=9.0Hz), 7.32 (2H, d, J=9.0Hz), 7.79 (1H, d, J=9.0Hz), 7.87 (1H, d, J=1.6Hz, 9.0Hz), 7.96 (2H, d, J=9.0Hz), 8.18 (2H, d, J=9.0Hz), 8.52 (1H, d, J=1.6Hz), 10.35 (1H, s).

【0142】参考例57

5-(1-エチル-5-インドリル)カルボニルアミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

57a) 1-エチルインドール-5-カルボン酸

アルゴン雰囲気下、インドール-5-カルボン酸(2.66g)のDMF(49.5ml)溶液に氷冷下60%油性水素化ナトリウム(1.45g)を加え30分間かきまぜた後、ヨウ化エチル(3.30ml)を加え、徐々に室温に戻し、さらに室温で4時間かきまぜた。反応液に水(500ml)と1N塩酸(20ml)を加え、酢酸エチル(300ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮した。残留物をTHF-エタノール混合溶媒(容積比:2/1, 30ml)に溶解し、1N水酸化ナトリウム(25ml)を加えて21時間加熱還流した。有機溶媒を減圧下に留去し、残った水層を酢酸エチルで洗浄後、1N塩酸(25ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して析出した結晶をろ取り、乾燥し、表題化合物(2.39g, 収率77%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.49 (3H, t, J=7.4Hz), 4.21 (2H, q, J=7.4Hz), 6.63 (1H, d, J=3.2Hz), 7.20 (1H, d, J=3.2Hz), 7.38 (1H, d, J=8.8Hz), 8.00 (1H, dd, J=1.6Hz, 8.8Hz), 8.51 (1H, d, J=1.6Hz).

57b) 5-(1-エチル-5-インドリル)カルボニルアミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

アルゴン雰囲気下、5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(480mg)と1-エチルインドール-5-カルボン酸(398mg)のDMF(20ml)溶液に、氷冷下かきまぜながらシアノリン酸ジエチル(343mg)のDMF(1.5ml)溶液を加えた。15分後にトリエチルアミン(253mg)を加え、徐々に室温に戻した。1時間後に4-ジメチルアミノピリジン(256mg)を加え、37時間かきまぜた。反応液に酢酸エチル(200ml)と水(200ml)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られた残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製後、酢酸エチル-メタノールから再結晶して、題記化合物を無色結晶(511mg, 収率62%)として得た。

mp 209-211°C

元素分析 C₂₅H₂₂N₄O₂·0.75H₂Oとして

計算値(%): C, 70.82; H, 5.59; N, 13.21

実測値(%): C, 70.90; H, 5.75; N, 13.22

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.40 (3H, t, J=7.2Hz), 3.85 (3H, s), 4.28 (2H, q, J=7.2Hz), 6.61 (1H, d, J=3.2Hz), 7.11 (2H, d, J=8.8Hz), 7.52 (1H, d, J=3.2Hz), 7.54 (2H, brs), 7.60 (1H, d, J=8.8Hz), 7.83 (1H, dd, J=1.6Hz, 8.8Hz), 8.11 (2H, d, J=8.8Hz), 8.22 (1H, brs), 8.30 (1H, d, J=1.6Hz), 1

0.15 (1H, s), 12.66 (1H, s).

【0143】参考例58

5-(1-エチル-5-インドリル)カルボニルアミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

58a) 1-エチルインドリン-5-カルボン酸

1-エチルインドール-5-カルボン酸(1.64g)のトリフルオロ酢酸(16ml)溶液に10%パラジウム炭素(0.33g)を加え、水素雰囲気下で17時間激しくかきまぜた。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルより再結晶して、題記化合物を淡褐色結晶(1.17g, 収率71%)として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.19 (3H, t, J=7.2Hz), 3.02 (2H, t, J=7.2Hz), 3.26 (2H, q, J=7.2Hz), 3.54 (2H, t, J=8.6Hz), 6.36 (1H, d, J=8.2Hz), 7.74 (1H, d, J=1.8Hz), 7.88 (1H, dd, J=1.8Hz, 8.2Hz).

58b) 5-(1-エチル-5-インドリル)カルボニルアミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

アルゴン雰囲気下、5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(480mg)と1-エチルインドリン-5-カルボン酸(402mg)のDMF(20ml)溶液に、氷冷下かきまぜながらシアノリン酸ジエチル(343mg)のDMF(1.5ml)溶液を加えた。15分後にトリエチルアミン(253mg)を加え、徐々に室温に戻した。1時間後に4-ジメチルアミノピリジン(256mg)を加え、室温でさらに46時間かきまぜた。反応液に酢酸エチル(200ml)と水(200ml)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を減圧濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製後、酢酸エチル-メタノールから再結晶して、題記化合物を無色結晶(318mg, 収率39%)として得た。

mp 208-210°C

元素分析 C₂₅H₂₄N₄O₂·0.5H₂Oとして

計算値(%): C, 71.24; H, 5.98; N, 13.29

実測値(%): C, 71.41; H, 6.14; N, 13.12

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.12 (3H, t, J=7.2Hz), 2.99 (2H, t, J=8.4Hz), 3.23 (2H, q, J=7.2Hz), 3.46 (2H, t, J=8.4Hz), 3.85 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=8.2Hz), 7.11 (2H, d, J=8.8Hz), 7.48 (2H, brs), 7.71 (1H, d, J=1.8Hz), 7.76 (1H, dd, J=1.8Hz, 8.2Hz), 8.10 (2H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, brs), 9.83 (1H, s), 12.62 (1H, s).

【0144】参考例59

5-(4-ジプロピルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

59a) 4-ジプロピルアミノ安息香酸エチル

酢酸パラジウム(II)(90mg)、BINAP(374mg)および炭酸セシウム(2.28g)を三つ口フラスコに入れ、内部をアルゴン置換した。次に4-ブromo安息香酸エチル(2.29g)とジプロピルアミン(1.21g)のトルエン(20ml)溶液を上記フラスコに加え、アルゴン雰囲気下100°Cで41時間かきまぜた。不溶物をろ去し、ろ液を稀塩酸、飽和重曹水、飽

和食塩水の順に洗浄した。減圧下に溶媒を留去して得た残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製して、題記化合物を無色油状物(347mg, 収率14%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (6H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.35 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.63 (4H, m), 3.29 (4H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.31 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.58 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.87 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

59b) 4-ジプロピルアミノ安息香酸

4-ジプロピルアミノ安息香酸エチル(340mg)のエタノール(2.72ml)溶液に1N水酸化ナトリウム(2.72ml)を加え、さらにTHF(1.36ml)を加え、均一溶液とした後、70°Cで14時間かきまぜた。反応液を室温に戻して、水を加えた後、有機溶媒を減圧下に留去した。残った水層を酢酸エチルで洗浄し、1N塩酸(2.72ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。減圧下に溶媒を留去し、析出物をろ取り、洗浄し、乾燥して題記化合物を無色結晶(251mg, 収率84%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.89 (6H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.55 (4H, m), 3.29 (4H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 6.64 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.70 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

59c) 5-(4-ジプロピルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

アルゴン雰囲気下、5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(240mg)と4-ジプロピルアミノ安息香酸(233mg)のDMF(10ml)溶液に、氷冷下かきまぜながらシアノリン酸ジエチル(172mg)のDMF(1.5ml)溶液を加えた。15分後にトリエチルアミン(127mg)を加え、徐々に室温に戻した。1時間後に4-ジメチルアミノピリジン(128mg)を加え、室温でさらに110時間かきまぜた。反応液に酢酸エチル(100ml)と水(100ml)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得た残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製後、酢酸エチルから再結晶して、題記化合物を無色結晶(252mg, 収率57%)として得た。

mp 135-137°C

元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O} \cdot 0.2\text{AcOEt}$ として

計算値(%) : C, 71.86; H, 6.96; N, 12.06

実測値(%) : C, 71.94; H, 6.96; N, 12.02

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.92 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.57 (4H, m), 3.32 (4H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.84 (3H, s), 6.70 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.10 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.37-7.58 (2H, m), 7.84 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.09 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.16 (1H, s), 9.83 (1H, s), 12.62 (1H, s).

【0145】参考例60

5-[4-(N-ベンジル-N-メチル)アミノベンゾイル]アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

60a) 4-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)安息香酸エチル 酢酸パラジウム(II)(90mg)、BINAP(374mg)および炭酸セシウム(2.28g)を三口フラスコ入れ、内部をアルゴン置換した。次に4-ブromo安息香酸エチル(2.29g)とN-メ

チルベンジルアミン(1.45g)のトルエン(20ml)溶液を上記フラスコに加え、アルゴン雰囲気下、100°Cで41時間かきまぜた。不溶物をろ去し、ろ液を稀塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄した。減圧下に溶媒を留去して得た残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製して、題記化合物を無色油状物(886mg, 収率33%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.11 (3H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.62 (2H, s), 6.69 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.16-7.37 (5H, m), 7.90 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

60b) 4-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)安息香酸

4-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)安息香酸エチル(880mg)のエタノール(6.52ml)溶液に1N水酸化ナトリウム(6.52ml)とTHF(3.26ml)を加え均一溶液とし、70°Cで14時間かきまぜた。反応溶液を室温に戻して、水を加え、有機溶媒を減圧下に留去した。残った水層を酢酸エチルで洗浄し、1N塩酸(6.52ml)を加え、酢酸エチル-THF(容積比: 1/1)混合溶媒で抽出した。減圧下に溶媒を留去し、析出物をろ取り、洗浄し、乾燥して、題記化合物を無色結晶(750mg, 収率95%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.11 (3H, s), 4.67 (2H, s), 6.73 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.17-7.37 (5H, m), 7.72 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

60c) 5-[4-(N-ベンジル-N-メチル)アミノベンゾイル]アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

アルゴン雰囲気下、5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(480mg)と4-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)安息香酸(507mg)のDMF(20ml)溶液に、氷冷下かきまぜながらシアノリン酸ジエチル(343mg)のDMF(2ml)溶液を加えた。15分後にトリエチルアミン(254mg)を加え、徐々に室温に戻した。1時間後に4-ジメチルアミノピリジン(256mg)を加え、室温でさらに110時間かきまぜた。反応液に酢酸エチル(200ml)と水(200ml)を加え、分液した。有機層を減圧下に濃縮し、析出物をろ取り、乾燥して、題記化合物を淡褐色針状晶(622mg, 収率67%)として得た。

mp 163-165°C 元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%) : C, 71.15; H, 5.97; N, 11.44

実測値(%) : C, 71.03; H, 5.80; N, 11.28

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.14 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.70 (2H, s), 6.80 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.23-7.37 (5H, m), 7.63 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.87 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.20 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.33 (1H, s), 10.08 (1H, s).

【0146】参考例61

2-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(N-メチル-N-プロピル)アミノベンゾイル]アミノベンズイミダゾール

61a) 4-(N-メチル-N-プロピルアミノ)安息香酸

アルゴン雰囲気下、4-メチルアミノ安息香酸(3.02g)のDMF(60ml)溶液に60%油性水素化ナトリウム(1.76g)を加

え、15分かきまぜた後、ヨウ化プロピル(4.88ml)を加え、室温でさらに67時間かきまぜた。反応液に酢酸エチル(300ml)と水(300ml)を加え、有機層を分液した。溶媒を減圧下に留去して得た残留物をエタノール(40ml)に溶かし、1N水酸化ナトリウム(40ml)を加え、70°Cで67時間かきまぜた。有機溶媒を減圧下に留去して、水層を酢酸エチルで洗浄し、1N塩酸(35ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧濃縮し、析出物をろ取り、洗浄し、乾燥して、題記化合物を淡褐色結晶(2.54g, 収率66%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.88 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.54 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.34 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 6.68 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.73 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 12.03 (1H, s).

61b) 2-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(N-メチル-N-プロピル)アミノベンゾイル]アミノベンズイミダゾール
アルゴン雰囲気下、5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(480mg)と4-(N-メチル-N-プロピルアミノ)安息香酸(406mg)のDMF(20ml)溶液に、氷冷下かきまぜながらシアノリン酸ジエチル(343mg)のDMF(1.5ml)溶液を加えた。15分後にトリエチルアミン(253mg)を加え、徐々に室温に戻した。1時間後に4-ジメチルアミノピリジン(256mg)を加え、室温でさらに38時間かきまぜた。反応液に酢酸エチル(200ml)と水(200ml)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得た残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製し、メタノール-エーテルから再結晶して、題記化合物を無色結晶(524mg, 収率63%)として得た。

mp 179-181°C

元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O} \cdot 0.6\text{MeOH}$ として

計算値(%) : C, 70.16; H, 6.65; N, 12.78

実測値(%) : C, 70.06; H, 6.66; N, 12.73

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.90 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.57 (2H, m), 2.99 (3H, s), 3.37 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.85 (3H, s), 6.75 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.40-7.60 (2H, br d), 7.88 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.10 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.18 (1H, s), 9.87 (1H, s), 12.65 (1H, s).

【0147】参考例62

5-[4-(N,N-ジエチルアミノ)メチルベンゾイル]アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

62a) 4-(N,N-ジエチルアミノ)メチル安息香酸tert-ブチル

tert-ブトキシナトリウム(2.16g)のTHF(100ml)溶液に、冷却下塩化4-クロロメチルベンゾイル(3.98g)のTHF(10ml)溶液を加えた。反応液を1時間かきまぜた後、減圧濃縮し、残留物をエーテルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水の順に洗浄した。減圧下に溶媒を留去して得た残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製し、4-クロロメチル安息香酸tert-ブチルを無色結晶(2.5g, 収率54%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.60 (9H, s), 4.61 (2H, s), 7.44 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.98 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

得られた4-クロロメチル安息香酸tert-ブチル(2.5g; 11mmol)のDMF(22ml)溶液に炭酸カリウム(1.52g)とジエチルアミン(1.21g)を加え、室温で18時間かきまぜた。不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮して得た残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製し、題記化合物を無色油状物(2.58g, 収率89%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.04 (6H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.59 (9H, s),

10 2.51 (4H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.60 (2H, s), 7.39 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.93 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

62b) 4-(N,N-ジエチルアミノ)メチル安息香酸トリフルオロ酢酸塩

4-(N,N-ジエチルアミノ)メチル安息香酸tert-ブチル(1.62g)の塩化メチレン(10ml)溶液にトリフルオロ酢酸(4ml)を加え、室温で16.5時間かきまぜた。反応液を減圧濃縮して得た残留物に無水エーテルを加え、析出物をろ取り、乾燥して、題記化合物を無色結晶(1.86g, 収率94%)として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.23 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.09 (4H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.39 (2H, s), 7.66 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.02 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

62c) 5-[4-(N,N-ジエチルアミノメチル)ベンゾイル]アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

アルゴン雰囲気下、5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(480mg)と4-(N,N-ジエチルアミノ)メチル安息香酸トリフルオロ酢酸塩(675mg)のDMF(20ml)溶液に、氷冷下かきまぜながらシアノリン酸ジエチル(343mg)のDMF(2ml)溶液を加えた。15分後にトリエチルアミン(456mg)を加え、徐々に室温に戻し、さらに室温で24時間かきまぜた。反応液を減圧濃縮して得た残留物にクロロホルムを加え、不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製して、題記化合物を淡褐色粉末(412mg, 収率48%)として得た。

元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%) : C, 71.37; H, 6.68; N, 12.81

実測値(%) : C, 71.49; H, 6.39; N, 12.80

30 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.00 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.49 (4H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.61 (2H, s), 3.85 (3H, s), 7.11 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.43-7.59 (4H, m), 7.94 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.07-8.21 (3H, m), 10.17-10.24 (1H, m), 12.68 (1H, s).

【0148】参考例63

5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-ヒドロキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例39で得た5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(311mg)の塩化メチレン(31.1ml)溶液に、-60°Cで3.5M三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液(1.07ml)を加え、同温度で20分かきまぜた後、徐々に室温に戻し、さらに

3時間かきまぜた。反応液に氷片と水を加え、次いで飽和重曹水を加えてかきまぜた。析出物をろ取り、メタノールに溶解し、エタノール性アンモニアを加えてアルカリ性にした後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製後、メタノールから再結晶して、題記化合物を無色結晶(108mg, 収率36%)として得た。

mp 192-194°C

元素分析 $C_{24}H_{24}N_4O_2 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値(%) : C, 70.40; H, 6.15; N, 13.68

実測値(%) : C, 70.46; H, 6.06; N, 13.66

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.14(6H, t, J=7.0Hz), 3.42(4H, q, J=7.0Hz), 6.72(2H, d, J=8.8Hz), 6.90(2H, d, J=8.8Hz), 7.35-7.56(2H, m), 7.86(2H, d, J=8.8Hz), 7.97(2H, d, J=8.8Hz), 8.15(1H, s), 9.70-10.0(1H, m), 12.52(1H, s).

【0149】参考例64

5-[2-(4-ジエチルアミノフェニル)アセチル]アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

64a) 2-(4-アミノフェニル)酢酸tert-ブチル

2-(4-ニトロフェニル)酢酸(9.06g)とDMF(2滴)のトルエン(20ml)懸濁液に塩化オキザリル(6.44ml)を滴下し、室温で3時間かきまぜた。溶媒を減圧下に留去して得た残留物をTHFに溶解し、tert-ブトキシカルウム(6.17g)のTHF(200ml)懸濁液へ氷冷下に滴下した。反応混合物を1時間かきまぜた後、減圧濃縮し、残留物に酢酸エチル(200ml)を加え、水、飽和食塩水の順に洗浄した。溶媒を減圧下に留去した後、残留物を塩化メチレンに溶かし、不溶物をろ去した。ろ液をそのままシリカゲルフラッシュカラムクロマトにより精製して、2-(4-ニトロフェニル)酢酸tert-ブチルを無色結晶(1.18g, 収率10%)として得た。

1H -NMR(CDCl₃) δ : 1.45(9H, s), 3.64(2H, s), 7.45(2H, d, J=8.6Hz), 8.20(2H, d, J=8.6Hz).

得られた2-(4-ニトロフェニル)酢酸tert-ブチル(1.09g)のメタノール(20ml)溶液に10%パラジウム炭素(0.2g)を加え、水素雰囲気下、激しくかきまぜた。触媒をろ去し、溶媒を減圧下に留去して、表題化合物を油状物(0.93g, 定量的)として得た。

1H -NMR(CDCl₃) δ : 1.43(9H, s), 3.40(2H, s), 3.45-3.70(2H, br), 6.64(2H, d, J=8.4Hz), 7.06(2H, d, J=8.4Hz).

64b) 2-(4-ジエチルアミノフェニル)酢酸tert-ブチル

2-(4-アミノフェニル)酢酸tert-ブチル(0.91g)、炭酸カリウム(0.912g)およびヨウ化エチル(2.06g)のDMF(9ml)混合物を室温で22時間かきまぜた後、反応液に酢酸エチル(100ml)を加え、水(100ml)で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下に溶媒を留去して得た残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製して、題記化合物を無色油状物(0.94g, 収率79%)として得た。

1H -NMR(CDCl₃) δ : 1.14(6H, t, J=7.2Hz), 1.44(9H, s), 3.33(4H, q, J=7.2Hz), 3.40(2H, s), 6.63(2H, d, J=8.8H

z), 7.10(2H, d, J=8.8Hz).

【0150】64c) 2-(4-ジエチルアミノフェニル)酢酸三トリフルオロ酢酸塩

2-(4-ジエチルアミノフェニル)酢酸tert-ブチル(0.93g)の塩化メチレン(20ml)溶液にトリフルオロ酢酸(2ml)を加え、室温で16時間かきまぜた。反応液を減圧下に濃縮乾固して、題記化合物を油状物(2.0g, 定量的)として得た。

1H -NMR(CDCl₃) δ : 1.15(6H, t, J=7.2Hz), 3.43-3.72(4H, broad), 3.76(2H, s), 7.50(4H, s).

64d) 5-[2-(4-ジエチルアミノフェニル)アセチル]アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

アルゴン雰囲気下、5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(480mg)と2-(4-ジエチルアミノフェニル)酢酸三トリフルオロ酢酸塩(1.19g)のDMF(20ml)溶液へ室温でシアノリン酸ジエチル(343mg)のDMF(2ml)溶液を加え、15分後にトリエチルアミン(1.01g)を加えて、さらに14時間かきまぜた。反応液に酢酸エチル(200ml)と水(200ml)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得た残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製して、題記化合物を淡褐色粉末(564mg, 収率66%)として得た。

mp 127-131°C

元素分析 $C_{26}H_{28}N_4O_2 \cdot 0.25H_2O$ として

計算値(%) : C, 72.12; H, 6.63; N, 12.94

実測値(%) : C, 71.93; H, 6.60; N, 12.98

1H -NMR(DMSO- d_6 + CF₃COOH) δ : 1.02(6H, t, J=7.0Hz), 3.61(4H, q, J=7.0Hz), 3.82(2H, s), 3.92(3H, s), 7.30(2H, d, J=8.8Hz), 7.58(4H, s), 7.63(1H, dd, J=1.8Hz, 8.8Hz), 7.79(1H, d, J=8.8Hz), 8.19(2H, d, J=8.8Hz), 8.36(1H, d, J=1.8Hz), 10.72(1H, s).

【0151】参考例65

5-[4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-エチルアミノ)ベンゾイル]アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

65a) 4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-エチルアミノ)安息香酸

アルゴン雰囲気下、4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)安息香酸エチル(3.98g)のDMF(30ml)溶液へ室温で60%油性水素化ナトリウム(0.66g)を加え、30分かきまぜた後、ヨウ化エチル(1.5ml)を加え、室温でさらに15時間かきまぜた。反応液に酢酸エチル(300ml)を加え、水(300ml)、飽和食塩水で順次洗浄した。減圧下に溶媒を留去して得た残留物をエタノール(50ml)に溶解し、1N水酸化ナトリウム(22.5ml)とTHF(25ml)を加えて、50°Cで2.5時間かきまぜた。反応液へ水(50ml)を加え、有機溶媒を留去し、酢酸エチルで洗浄後、1N塩酸(22.5ml)を加え、酢酸エチル(150ml)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮して析出物をろ取り、乾燥し、題記化合

物を無色針状晶(3.76g, 収率94%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.47 (9H, s), 3.75 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.08 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

65b) 5-[4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-エチルアミノ)ベンゾイル]アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

アルゴン雰囲気下、5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(720mg)と4-(N-ブトキシカルボニル-N-エチルアミノ)安息香酸(836mg)のDMF (30ml)溶液へ、室温でシアノリン酸ジエチル (514mg) のDMF(2ml)溶液を加えた。15分後にトリエチルアミン(380mg)を加え、さらに18時間かきまぜた。反応液へ酢酸エチル(300ml)と水(300ml)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得た残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製して、題記化合物を無色粉末(1.24g, 収率85%)として得た。

mp 128-132°C

元素分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%) : C, 67.86; H, 6.31; N, 11.31

実測値(%) : C, 68.07; H, 6.26; N, 11.25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.48 (9H, s), 3.66 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 6.81 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.46 (1H, brs), 7.77 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.92 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.94 (1H, s), 8.60 (1H, s).

【0152】参考例66

5-[3-(4-メトキシカルボニルフェニル)プロピオン]アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

アルゴン雰囲気下、5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(360mg)と3-(4-メトキシカルボニルフェニル)プロピオン酸(328mg)のDMF(15ml)溶液へ、室温でシアノリン酸ジエチル(257mg)のDMF(1.5ml)溶液を加えた。15分後にトリエチルアミン(190mg)を加え、さらに22時間かきまぜた。反応液に酢酸エチル(150ml)と水(150ml)を加え、分液した。有機層を減圧下に約1/5体積まで濃縮し、析出物をろ取して、題記化合物を無色結晶(550mg, 収率85%)として得た。

mp 213-215°C

元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%) : C, 68.48; H, 5.52; N, 9.58

実測値(%) : C, 68.38; H, 5.54; N, 9.70

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.68 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.84 (6H, s), 7.10 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.15-7.57 (2H, br), 7.43 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.90 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.85-8.15 (1H, br), 8.07 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 9.97 (1H, br s), 12.62 (1H, s).

【0153】参考例67

5-(4-エチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフ

エニル)ベンズイミダゾール

参考例65で得た5-[4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-エチルアミノ)ベンゾイル]アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(1.0g)の塩化メチレン(20ml)溶液へトリフルオロ酢酸(2ml)を加え、室温で16時間かきまぜた。溶媒を減圧下に留去して得た残留物をエタノールに溶解し、8%エタノール性アンモニアを加えアルカリ性にした後、溶媒を減圧下に留去した。残留物を酢酸エチルに溶かし、水、飽和食塩水の順に洗浄した。酢酸エチル溶液を減圧濃縮し、析出物をろ取し、乾燥して、題記化合物を淡黄色結晶(750mg, 95%)として得た。

元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O} \cdot 0.2\text{AcOEt}$ として

計算値(%) : C, 69.96; H, 5.95; N, 13.71

実測値(%) : C, 69.94; H, 5.99; N, 13.67

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.12 (2H, dq, $J=4.6$ and 7.2Hz), 3.85 (3H, s), 6.22 (1H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 6.62 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.10 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.37-7.59 (2H, m), 7.81 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.10 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.18 (1H, s), 9.81 (1H, s), 12.62 (1H, s).

20 【0154】参考例68

5-(4-エチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-ヒドロキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例67で得た5-(4-エチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール(387mg)の塩化メチレン(38.7ml)溶液へ、-60°Cで3.5M三臭化ホウ素の塩化メチレン(1.42ml)を加え、同温度で20分かきまぜた後、徐々に室温に戻し、室温でさらに5時間かきまぜた。反応液へ氷片と水を加え、次に飽和重曹水を加えてかきまぜた。析出物をろ取し、メタノールに溶かした後、エタノール性アンモニアを加え、アルカリ性にして、溶媒を減圧下に留去した。残留物をフラッシュカラムクロマトにより精製した後、メタノールから再結晶して、題記化合物を無色結晶(244mg, 収率66%)として得た。

mp 184-186°C

元素分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O} \cdot 1.0\text{MeOH}$ として

計算値(%) : C, 66.81; H, 6.09; N, 13.55

実測値(%) : C, 66.90; H, 6.25; N, 13.51

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.19 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.11 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.22 (1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 6.62 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.91 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.81 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.98 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.15 (1H, s), 9.79 (1H, s), 9.91 (1H, s), 12.52 (1H, s).

【0155】参考例69

2-(4-メトキシフェニル)-5-[3-(4-ニトロフェニル)ウレイド]ベンズイミダゾール塩酸塩

5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール塩酸塩(360mg)のTHF(30ml)-DMF(15ml)混合溶液へ氷冷下イソシアン酸4-ニトロフェニル(250mg)のTHF(5ml)溶液を加えた後、徐々に室温に戻し、さらに22時間かきま

50

ぜた。反応液より析出した結晶をろ取し、THF、エーテルで順次洗浄後、乾燥して、題記化合物を黄色結晶(362 mg, 収率60%)として得た。

mp 297-299°C

元素分析 $C_{21}H_{17}N_5O_4 \cdot HCl \cdot 0.25H_2O \cdot 0.75DMF$ として

計算値(%) : C, 55.94; H, 4.80; N, 16.13

実測値(%) : C, 56.13; H, 4.97; N, 16.19

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 3.91(3H, s), 7.28(2H, d, J=8.8Hz), 7.42(1H, dd, 1.8 and 8.8Hz), 7.73(3H, d-like, J=9.2Hz), 7.96(1H, s), 8.21(2H, d, J=8.8Hz), 8.23(2H, d, J=8.8Hz), 9.95(1H, s), 10.14(1H, s).

【0156】参考例70

5-[3-(4-アミノフェニル)ウレイド]-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例69で得た2-(4-メトキシフェニル)-5-[3-(4-ニトロフェニル)ウレイド]ベンズイミダゾール・塩酸塩(202mg)のDMF(15ml)懸濁液へ10%パラジウム炭素(41mg)を加え、水素雰囲気下、16時間激しくかきまぜた。反応液にメタノールとTHFを加え、触媒をろ去した。ろ液を減圧下濃縮して得た残留物をメタノールから再結晶して、題記化合物を無色結晶(138mg, 収率74%)として得た。

mp>300°C(分解)

元素分析 $C_{21}H_{19}N_5O_2 \cdot HCl \cdot 0.25H_2O$ として

計算値(%) : C, 60.87; H, 4.99; N, 16.90

実測値(%) : C, 60.86; H, 5.02; N, 16.88

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 3.87(3H, s), 6.97(2H, d, J=8.8Hz), 7.19(2H, d, J=8.8Hz), 7.20(1H, dd, 1.8Hz, 8.6Hz), 7.39(2H, d, J=8.8Hz), 7.57(1H, d, J=8.6Hz), 8.01(1H, d, J=1.8Hz), 8.15(2H, d, J=8.8Hz), 8.93(1H, s), 9.20(1H, s).

【0157】参考例71

2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピロリジノベンゾイル)アミノベンズイミダゾール二塩酸塩

参考例54で得た2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピロリジノベンゾイル)アミノベンズイミダゾール(330mg)のTHF(20ml)溶液へ27.8%エタノール性塩化水素(1.5ml)を加え、30分間かきまぜた。減圧下に溶媒を留去し、残留物を無水エーテルで洗浄し、乾燥して、題記化合物を結晶性粉末(320mg, 収率82%)として得た。

元素分析 $C_{25}H_{24}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.1H_2O$ として

計算値(%) : C, 61.63; H, 5.42; N, 11.50

実測値(%) : C, 61.54; H, 5.47; N, 11.42

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.00(4H, t, J=6.2Hz), 3.33(4H, t, J=6.2Hz), 3.92(3H, s), 6.62(2H, d, J=8.8Hz), 7.30(2H, d, J=9.0Hz), 7.76(1H, d, J=8.8Hz), 7.91(1H, dd, J=1.8 and 8.8Hz), 7.94(2H, d, J=8.8Hz), 8.34(2H, d, J=9.0Hz), 8.51(1H, d, J=1.8Hz), 10.24(1H,

s).

【0158】参考例72

5-(4-アミノベンゾイル)アミノ-2-[4-(4-アミノベンゾイル)アミノフェニル]メチルベンズイミダゾール
72a) 5-ニトロ-(4-ニトロフェニルメチル)ベンズイミダゾール

2-(4-ニトロフェニル)酢酸(5.04 g)とDMF(1滴)をTHF(40 ml)に溶解し、塩化オギザリル(3.92 ml)を滴下して室温で1.5時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後THF(40 ml)に溶解し、この溶液を4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン(3.06 g)とトリエチルアミン(4.58 g)のTHF溶液(150 ml)中に、0°Cに冷却しながら滴下して、室温で3時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取した。得られた固体とポートルエンスルホン酸一水和物(0.76 g)をキシレン(100 ml)に懸濁し、17時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、水と飽和重曹水を加えて、析出物をろ取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチルで洗浄して、題記化合物を褐色粉末(1.99 g, 収率33%)として得た。

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 4.45(2H, s), 7.62-7.66(2H, m), 7.68(1H, d, J=8.8Hz), 8.09(1H, dd, J=2.4 and 8.8Hz), 8.22(2H, m), 8.43(1H, d, J=2.2Hz).

72b) 5-アミノ-2-(4-アミノフェニル)メチルベンズイミダゾール

参考例72a)で得られた化合物(1.49 g)をTHF(100 ml)に加えて、10%パラジウム炭素(0.30 g)を加えて、水素雰囲気下65時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して、題記化合物を黄色粉末(1.20 g, 定量的)として得た。

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 3.89(2H, s), 4.60-4.90(4H, m), 6.39-6.53(4H, m), 6.91-7.16(3H, m), 11.49-11.60(1H, m).

【0159】72c) 5-(4-ニトロベンゾイル)アミノ-2-[4-(4-ニトロベンゾイル)アミノフェニル]メチルベンズイミダゾール

参考例72b)で得られた化合物(320 mg)とトリエチルアミン(326 mg)をDMF(10 ml)に溶解し、塩化4-ニトロベンゾイル(540 mg)を加えて、室温で72時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取し、残留物を1N水酸化ナトリウム(10 ml)-メタノール(30 ml)に溶解して、室温で2時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水(30 ml)と1N塩酸を加えてpH 9にした後、析出物をろ取し、水で洗浄して、題記化合物を黄色粉末(640 mg, 収率89%)として得た。

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 4.17(2H, s), 7.35(2H, d, J=8.4Hz), 7.44-7.49(2H, m), 7.74(2H, d, J=8.8Hz), 8.03-8.40(9H, m), 10.57(2H, m), 12.23(1H, br s).

72d) 5-(4-アミノベンゾイル)アミノ-2-[4-(4-アミノベンゾイル)アミノフェニル]メチルベンズイミダゾール

参考例72c)で得られた化合物(0.40 g)をDMF(10 ml)

に溶解し、10%パラジウム炭素 (80 mg) を加えて、水素雰囲気下13時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去した。水を加えて、析出物をろ取り、メタノールに溶解して不溶物をろ別し、溶媒を減圧留去し、ジエチルエーテルを加えて、析出物をろ取り、乾燥して、題記化合物を淡褐色粉末 (190 mg, 収率53%) として得た。

mp 183-185°C

元素分析値 $C_{28}H_{24}N_6O_2 \cdot 0.5C_4H_{10}O \cdot 0.8H_2O$ として

計算値 (%) : C, 68.24; H, 5.84; N, 15.92

実測値 (%) : C, 68.24; H, 5.79; N, 15.76

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 4.13 (2H, br s), 5.74 (4H, br s), 6.61 (4H, dd, $J=2.2$ and 8.8Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.42 (2H, s), 7.70-7.77 (6H, m), 8.03 (1H, s), 9.73 (1H, s), 9.76 (1H, s).

【0160】参考例73

5-(4-ニトロベンゾイル)アミノ-2-[2-(4-ニトロベンゾイル)アミノエチル]ベンズイミダゾール

73a) 3-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピオン酸 β -アラニン (1.78 g) を4N 水酸化ナトリウム (5 ml) に溶解し、塩化カルボベンゾキシ (3.75 g) と4N 水酸化ナトリウム (6 ml) を反応溶液が塩基性を維持するように0°Cに冷却しながら加え、0°Cで1時間かきまぜた。反応液をエーテルで洗浄後、1N 塩酸を加えてpH 2-3にして、析出物をろ取り、乾燥して、題記化合物を白色結晶 (4.12 g, 収率92%) として得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 2.39 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.20 (2H, q, $J=6.6$ Hz), 5.01 (2H, s), 7.30-7.38 (5H, m), 12.21 (1H, br s).

73b) 2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル)-5-ニトロベンズイミダゾール

参考例73a) で得られた化合物 (1.12 g) とDMF (1滴) をTHF (30 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながら塩化オギザリル (0.65 ml) を滴下して、0°Cで1.5時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、THF (10 ml) に溶解し、この溶液を4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン (0.77 g) とトリエチルアミン (1.05 ml) のTHF溶液 (50 ml) 中に0°Cに冷却しながら滴下して、0°Cで1時間、室温で5時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取した。得られた固体とp-トルエンスルホン酸-水和物 (0.95 g) をトルエン (100 ml) に懸濁し、3時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、水と飽和重曹水と酢酸エチルを加えて、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を淡褐色無晶形固体 (1.21 g, 収率71%) として得た。

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.06 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.51 (2H, q, $J=6.2$ Hz), 5.01 (2H, s), 7.32 (5H, m), 7.42-7.48 (1H, m), 7.63-7.68 (1H, m), 8.07 (1H, dd, $J=2.2$ and 9.2Hz), 8.39

(1H, m).

【0161】73c) 5-アミノ-2-(2-アミノエチル)ベンズイミダゾール

参考例73b) で得られた化合物 (0.60 g) をメタノール (30 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.15 g) を加えて、水素雰囲気下50時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して、題記化合物を褐色無晶形固体 (0.32 g, 定量的) として得た。

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.73-2.80 (2H, m), 2.89-2.96 (2H, m), 4.62 (4H, br s), 6.44 (1H, dd, $J=1.8$ and 8.4Hz), 6.60 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

73d) 5-(4-ニトロベンゾイル)アミノ-2-[2-(4-ニトロベンゾイル)アミノエチル]ベンズイミダゾール

参考例73c) で得られた化合物 (320 mg) とトリエチルアミン (440 mg) をDMF (15 ml) に溶解し、塩化4-ニトロベンゾイル (670 mg) を加えて、室温で67時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取り、残留物を1N 水酸化ナトリウム (5 ml)-メタノール (30 ml) に溶解して、室温で2時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水と1N 塩酸を加えてpH 10にした後、析出物をろ取り、メタノールで洗浄して、題記化合物を黄褐色粉末 (590 mg, 収率69%) として得た。

mp 150-152°C

元素分析値 $C_{23}H_{18}N_6O_6 \cdot H_2O$ として

計算値 (%) : C, 56.10; H, 4.09; N, 17.07

実測値 (%) : C, 56.27; H, 4.21; N, 16.99

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.12 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.76 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 7.45 (1H, br s), 7.50 (1H, br s), 8.06-8.10 (3H, m), 8.21 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.32 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.38 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 9.04 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 10.54 (1H, br s), 12.32 (1H, br s).

【0162】参考例74

5-(4-アミノベンゾイル)アミノ-2-[4-(4-アミノベンゾイル)アミノブチル]ベンズイミダゾール

74a) 5-ベンジルオキシカルボニルアミノ吉草酸

5-アミノ吉草酸 (5.20 g) を4N 水酸化ナトリウム (13.5 ml) に溶解し、塩化カルボベンゾキシ (8.33 g) と4N 水酸化ナトリウム (11.5 ml) を反応溶液がアルカリ性を維持するように0°Cに冷却しながら加え、0°Cで2時間かきまぜた。反応液をエーテルで洗浄後、1N 塩酸を加えてpH 2-3にして、析出物をろ取り、乾燥して、題記化合物を白色結晶 (10.13 g, 収率91%) として得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.56-1.64 (4H, m), 2.38 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.22 (2H, q, $J=6.6$ Hz), 4.78 (1H, m), 5.10 (2H, s), 7.34-7.37 (5H, m).

74b) 2-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノブチル)-5-ニトロベンズイミダゾール

参考例74a) で得られた化合物 (5.03 g) とDMF (1滴) をTHF (100 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながら塩化オギ

ザリル (2.61 ml) を滴下して、0°Cで1時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、THF (10 ml) に溶解し、この溶液を4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン (3.06 g) とトリエチルアミン (2.44 g) のTHF溶液 (150 ml) 中に0°Cに冷却しながら滴下して、0°Cで2時間、室温で2時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と酢酸エチルを加えて、析出物をろ取した。得られた固体とp-トルエンスルホン酸一水和物 (1.90 g) をトルエン (150 ml) に懸濁し、8時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と酢酸エチルを加えて、有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して、題記化合物を淡褐色結晶 (2.85 g, 収率39%) として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.44-1.56 (2H, m), 1.72-1.83 (2H, m), 2.89 (2H, t, J=7.2Hz), 3.04 (2H, q, J=6.8Hz), 5.00 (2H, s), 7.33 (5H, m), 7.64 (1H, d, J=8.8Hz), 8.07 (1H, dd, J=2.2 and 8.8Hz), 8.38 (1H, d, J=1.8Hz).

74c) 5-アミノ-2-(4-アミノブチル)ベンズイミダゾール

参考例74b) で得られた化合物 (1.41 g) をTHF (30 ml) -メタノール (70 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.20 g) を加えて、水素雰囲気下15時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して、題記化合物を淡褐色結晶 (0.52 g, 収率67%) として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.32-1.47 (2H, m), 1.65-1.80 (2H, m), 2.56 (2H, t, J=6.8Hz), 2.67 (2H, t, J=7.2Hz), 4.70 (4H, br s), 6.42 (1H, d, J=8.4Hz), 6.58 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=8.4Hz).

【0163】74d) 5-(4-ニトロベンゾイル)アミノ-2-[4-(4-ニトロベンゾイル)アミノブチル]ベンズイミダゾール

参考例74c) で得られた化合物 (205 mg) とトリエチルアミン (0.35 ml) をDMF (20 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながら塩化4-ニトロベンゾイル (390 mg) を加えて、0°Cで3時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水 (30 ml) と水 (30 ml) を加えて、析出物をろ取し、残留物を3N 水酸化ナトリウム (2 ml)-メタノール (10 ml) に溶解して、室温で1時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水 (30 ml) と1N 塩酸を加えてpH8にした後、析出物をろ取し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を黄色無晶形固体 (410 mg, 収率81%) として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.62-1.66 (2H, m), 1.81-1.89 (2H, m), 2.79-2.88 (2H, m), 3.18-3.25 (2H, m), 7.38 (1H, d, J=8.4Hz), 7.48 (1H, d, J=8.2Hz), 7.99-8.09 (2H, s), 8.20 (2H, d, J=8.4Hz), 8.30 (2H, d, J=9.2Hz), 8.37 (2H, d, J=8.6Hz), 8.82 (1H, m), 10.47 (1/3H, s), 10.53 (2/3H, s), 12.16 (1H, s).

74e) 5-(4-アミノベンゾイル)アミノ-2-[4-(4-アミノベンゾイル)アミノブチル]ベンズイミダゾール

参考例74d) で得られた化合物 (300 mg) をメタノール (10 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (40 mg) を加えて、水素雰囲気下18時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去し、メタノール-酢酸エチルで洗浄して、題記化合物を淡黄色無晶形固体 (140 mg, 収率53%) として得た。

mp 160-162°C

10 元素分析値 C₂₅H₂₆N₆O₂ · 0.7C₄H₈O₂ · 0.6H₂Oとして

計算値 (%) : C, 64.84; H, 6.42; N, 16.32

実測値 (%) : C, 64.78; H, 6.41; N, 16.42

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.55-1.59 (2H, m), 1.76-1.80 (2H, m), 2.78-2.86 (2H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 5.52-5.71 (4H, m), 6.52 (2H, d, J=8.4Hz), 6.59 (2H, d, J=8.8Hz), 7.39 (2H, s), 7.56 (2H, d, J=8.4Hz), 7.72 (2H, d, J=8.8Hz), 8.01 (2H, m), 9.72 (1H, s).

【0164】参考例75

2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

75a) 2-(4-メトキシフェニル)-5-ニトロベンズイミダゾール

4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン (7.66 g) とトリエチルアミン (7.59 ml) をTHF (450 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながら塩化4-メトキシベンゾイル (9.80g) を加えて、0°Cで30分、室温で2.5時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水と飽和重曹水 (100 ml) を加えて、析出物をろ取した。これをメタノール (400 ml) 中に懸濁し、濃塩酸 (20 ml) を加えて19時間加熱かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水を加えて析出物をろ取し、乾燥して、題記化合物を黄褐色粉末 (11.50 g, 収率85%) として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.87 (3H, s), 7.16 (2H, dt, J=3.0 and 9.2Hz), 7.73 (1H, d, J=8.8Hz), 8.12 (1H, dd, J=2.4 and 9.2Hz), 8.18 (2H, dt, J=3.0 and 8.8Hz), 8.43 (1H, d, J=2.2Hz).

75b) 5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例75a) で得られた化合物 (3.00 g) をメタノール (150 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.40 g) を加えて、水素雰囲気下21時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を淡褐色粉末 (1.82 g, 収率68%) として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.82 (3H, s), 4.85 (2H, br s), 6.49 (1H, dd, J=1.8 and 8.4Hz), 6.67 (1H, br s), 7.05 (2H, d, J=8.8Hz), 7.23 (1H, d, J=8.4Hz), 8.00 (2H, d, J=8.8Hz).

75c) 2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

50

参考例75b) で得られた化合物 (717 mg) とトリエチルアミン (324 mg) をDMF (15 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながら塩化4-ニトロベンゾイル (566 mg) を加えて、0°Cで2時間、室温で13時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取り、メタノールで洗浄して、題記化合物を橙色粉末 (1.03 g, 収率88%) として得た。

mp 289-291°C

元素分析値 $C_{21}H_{16}N_4O_4 \cdot 0.3H_2O$ として

計算値 (%) : C, 64.05; H, 4.25; N, 14.23

実測値 (%) : C, 63.96; H, 4.22; N, 14.33

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.85 (3H, s), 7.13 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.54-7.56 (2H, m), 8.12 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 8.20-8.25 (3H, m), 8.39 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 10.61 (1H, s).

【0165】参考例76

5-(4-アミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例75c) で得られた化合物 (200 mg) をDMF (15 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (40 mg) を加えて、水素雰囲気下14時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去した。水と飽和重曹水を加えて析出物をろ取り、水で洗浄して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、メタノール-酢酸エチルから再結晶して、題記化合物を白色粉末 (25 mg, 収率14%) として得た。

元素分析値 $C_{21}H_{18}N_4O_2 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%) : C, 68.65; H, 5.21; N, 15.25

実測値 (%) : C, 68.35; H, 5.33; N, 15.46

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.84 (3H, s), 5.72 (2H, br s), 6.61 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.10 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.50 (2H, m), 7.74 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.09 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.18 (1H, m), 9.78 (1H, br s), 12.60 (1H, br s).

【0166】参考例77

2-(4-ヒドロキシフェニル)-5-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

参考例75c) で得られた化合物 (100 mg) を塩化メチレン (70 ml) に懸濁し、-78°Cに冷却しながら三臭化ほう素 (0.51 ml) を加えて、-78°Cで15分、室温で4時間かきまぜた。氷水を加えた後、飽和重曹水を加えてアルカリ性にしてから、析出物をろ取り、水とメタノールで洗浄して、題記化合物を黄色粉末 (510 mg, 収率76%) として得た。

mp > 300°C

元素分析値 $C_{20}H_{14}N_4O_4 \cdot 0.3H_2O$ として

計算値 (%) : C, 63.26; H, 3.88; N, 14.75

実測値 (%) : C, 63.43; H, 3.63; N, 14.68

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 6.91 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.42-7.60 (2H, m), 7.96-8.20 (3H, m), 8.22 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 8.39 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 9.93 (1H, s), 10.50 (1/3H, br s), 10.60 (2/3H, br s), 12.60 (1H, m).

【0167】参考例78

5-(4-アミノベンゾイルアミノ)-2-(4-ヒドロキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例77で得られた化合物 (150 mg) をメタノール (30 ml) に懸濁し、10%パラジウム炭素 (30 mg) を加えて、水素雰囲気下19時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して、題記化合物を白色結晶 (130 mg, 収率94%) として得た。

10 mp 203-206°C

元素分析値 $C_{20}H_{16}N_4O_2 \cdot H_2O$ として

計算値 (%) : C, 66.29; H, 5.01; N, 15.46

実測値 (%) : C, 66.41; H, 5.08; N, 15.29

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.18 (1H, s), 5.71 (2H, s), 6.61 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.89 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.45 (2H, br s), 7.75 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.97 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.10 (1H, br s), 9.76 (1H, s).

【0168】参考例79 4-[4-[5-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール-2-イル]フェニル]オキシ酪酸エチル

79a) 1-ベンジル-2-(4-メトキシフェニル)-5-ニトロベンズイミダゾールおよび1-ベンジル-2-(4-メトキシフェニル)-6-ニトロベンズイミダゾール

参考例75a) で得られた化合物 (6.00 g) をTHF (200 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながら60%油性水素化ナトリウム (1.79 g) を加えて、0°Cで20分かきまぜた。臭化ベンジル (3.98 ml) を加えて、室温で1時間、さらに2時間加熱還流した。水を少量加えた後、溶媒を減圧留去してから1N 塩酸を加えて中和した。得られる混合液に水と酢酸エチルを加えて有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して、題記化合物の混合物を黄色粉末 (4.26 g, 収率53%) として得た。

1-ベンジル-2-(4-メトキシフェニル)-5-ニトロベンズイミダゾール

1H -NMR (CDCl₃) δ : 3.87 (3H, s), 5.51 (2H, s), 7.00 (2H, d, $J=2.2$ and 8.8Hz), 7.06-7.11 (2H, m), 7.24 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.33-7.38 (3H, m), 7.65 (2H, dt, $J=2.2$ and 9.2Hz), 8.15 (1H, dd, $J=2.2$ and 8.8Hz), 8.74 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

1-ベンジル-2-(4-メトキシフェニル)-6-ニトロベンズイミダゾール

1H -NMR (CDCl₃) δ : 3.87 (3H, s), 5.54 (2H, s), 7.00 (2H, d, $J=2.2$ and 9.2Hz), 7.08-7.13 (2H, m), 7.33-7.41 (3H, m), 7.63-7.70 (2H, m), 7.87 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.23 (1H, dd, $J=2.2$ and 8.8Hz).

79b) 1-ベンジル-2-(4-ヒドロキシフェニル)-5-ニトロベンズイミダゾールおよび1-ベンジル-2-(4-ヒドロキシ

50

フェニル)-6-ニトロ-ベンズイミダゾール

参考例79a) で得られた異性体の混合物 (2.03 g) を塩化メチレン (40 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下 -78°C に冷却しながら三臭化ほう素 (1.07 ml) を滴下し、 -78°C で10分、室温まで戻しながら2時間かきまぜた。反応溶液中に氷水と飽和重曹水を加えて塩基性にした後、酢酸エチルを加えて、不溶物をろ別後、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、題記化合物の混合物を褐色無晶形固体 (2.00 g, 定量的) として得た。

混合物の $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.69 (2H, s), 5.79 (2H, s), 6.91-8.53 (24H, m).

【0169】 79c) 4-[4-(1-ベンジル-5-ニトロベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]オキシ酪酸エチルおよび4-[4-(1-ベンジル-6-ニトロベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]オキシ酪酸エチル

参考例79b) で得られた異性体の混合物 (1.70 g) をDMF (20 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.82 g) を加えて、 60°C で30分かきまぜた。4-ブromo酪酸エチル (0.77 ml) を加えて、 80°C で20分かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水と酢酸エチルを加えて、有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物の混合物を黄色油状物の (1.81 g, 収率80%) として得た。

4-[4-(1-ベンジル-5-ニトロベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]オキシ酪酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.11-2.17 (2H, m), 2.53 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.07 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.17 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 5.50 (2H, s), 6.97 (2H, dt, $J=2.0$ and 8.8Hz), 7.06-7.10 (2H, m), 7.23 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.33-7.37 (3H, m), 7.63 (2H, dt, $J=2.2$ and 9.0Hz), 8.15 (1H, dt, $J=2.2$ and 8.8Hz), 8.72 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$).

4-[4-(1-ベンジル-6-ニトロベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]オキシ酪酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.14 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.53 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.07 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.17 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 5.54 (2H, s), 6.98 (2H, dt, $J=2.0$ and 8.8Hz), 7.08-7.13 (2H, m), 7.36-7.39 (3H, m), 7.66 (2H, dt, $J=8.8$ and 2.0Hz), 7.87 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.24 (1H, dd, $J=2.2$ and 8.8Hz).

【0170】 79d) 4-[4-(5-アミノベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]オキシ酪酸エチル

参考例79c) で得られた異性体の混合物 (1.00 g) をエタノール (20 ml)-酢酸エチル (20 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (150 mg) を加えて、水素雰囲気下 45°C で15時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去し、溶媒を減圧留去後、酢酸エチルから再結晶して、題記化合物を淡褐色粉末 (582mg, 収率79%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.19 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.97-2.04 (2H, m), 2.44 (2H, m), 4.06 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.85 (2H, br s), 6.49 (1H, dd, $J=1.8$ and 8.4Hz), 6.66 (1H, brs), 7.03 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.98 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

79e) 4-[4-[5-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール-2-イル]フェニル]オキシ酪酸エチル

参考例79d) で得られた化合物 (500 mg) とトリエチルアミン (179 mg) をTHF (20 ml)-DMF (10 ml) に溶解し、 0°C に冷却しながら塩化4-ニトロベンゾイル (273 mg) を加えて、 0°C で3時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取し、水で洗浄し、乾燥し、酢酸エチルから再結晶して、題記化合物を黄色粉末 (587 mg, 収率82%) として得た。

mp $244-246^{\circ}\text{C}$

元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 63.23; H, 5.02; N, 11.34

実測値 (%) : C, 63.24; H, 4.89; N, 11.49.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.02 (2H, m), 2.45 (2H, m), 4.04-4.14 (4H, m), 7.09 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.46-7.57 (2H, m), 8.09 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.16 (1H, m), 8.22 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.39 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 10.55-10.60 (1H, m), 12.70 (1H, br s).

【0171】 参考例80

4-[4-[5-(4-アミノベンゾイル)アミノベンズイミダゾール-2-イル]フェニル]オキシ酪酸エチル

参考例79e) で得られた化合物 (520 mg) をDMF (15 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (80 mg) を加えて、水素雰囲気下21時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去し、溶媒を減圧留去後、水を加えて、析出物をろ取し、乾燥し、メタノール-酢酸エチルから再結晶して、題記化合物を淡褐色粉末 (380 mg, 収率78%) として得た。

mp $184-186^{\circ}\text{C}$

元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 66.80; H, 5.82; N, 11.98

実測値 (%) : C, 67.10; H, 5.84; N, 11.63

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.02 (2H, m), 2.45 (2H, m), 4.02-4.14 (4H, m), 5.72 (2H, br s), 6.61 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.38-7.55 (2H, m), 7.74 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.05-8.16 (3H, m), 9.79 (1H, m), 12.61 (1H, br s).

【0172】 参考例81

5-[4-[5-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール-2-イル]フェニル]オキシ吉草酸エチル

81a) 5-[4-(1-ベンジル-5-ニトロベンズイミダゾール-2

-イル)フェニル]オキシ吉草酸エチルおよび5-[4-(1-ベンジル-6-ニトロベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]オキシ吉草酸エチル

参考例79b)で得られた異性体の混合物(1.03 g)をDMF(10 ml)に溶解し、炭酸カリウム(0.50 g)を加えて、60°Cで30分かきまぜた。5-ブromo吉草酸エチル(0.52 ml)を加えて、80°Cで12時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水と酢酸エチルを加えて、有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物の混合物を黄色油状物(1.09 g, 収率77%)として得た。この際、各異性体を一部単離できた。

5-[4-(1-ベンジル-5-ニトロベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]オキシ吉草酸エチル

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.26(3H, t, J=7.2Hz), 1.83-1.87(4H, m), 2.39(2H, t, J=6.6Hz), 4.02-4.03(2H, m), 4.13(2H, q, J=7.2Hz), 5.50(2H, s), 6.96(2H, d, J=8.8Hz), 7.07-7.11(2H, m), 7.21-7.26(1H, m), 7.34-7.38(3H, m), 7.63(2H, d, J=8.8Hz), 8.15(1H, dd, J=8.8 and 2.2Hz), 8.74(1H, d, J=2.2 Hz).

5-[4-(1-ベンジル-6-ニトロベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]オキシ吉草酸エチル

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.26(3H, t, J=7.2Hz), 1.83-1.87(4H, m), 2.40(2H, m), 4.03(2H, m), 4.15(2H, q, J=7.0Hz), 5.54(2H, s), 6.98(2H, dt, J=2.0 and 9.0Hz), 7.08-7.13(2H, m), 7.34-7.39(3H, m), 7.66(1H, dt, J=2.1 and 9.0Hz), 7.87(1H, d, J=8.8Hz), 7.82(1H, d, J=2.0Hz), 8.24(1H, dd, J=2.2 and 8.8 Hz).

【0173】81b) 5-[4-(5-アミノベンズイミダゾール-2-イル)フェニル]オキシ吉草酸エチル

参考例81a)で得られた異性体の混合物(580 mg)をエタノール(15 ml)-酢酸エチル(15 ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(100 mg)を加えて、水素雰囲気下45°Cで20時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去し、溶媒を減圧留去後、酢酸エチルから再結晶して、題記化合物を淡褐色結晶(350mg, 収率81%)として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.18(3H, t, J=7.0Hz), 1.73(4H, m), 2.38(2H, t, J=7.0Hz), 4.04(2H, t, J=7.0Hz), 4.90(2H, br s), 6.47(1H, dd, J=1.8 and 8.4Hz), 6.62(1H, d, J=1.8 Hz), 7.03(2H, d, J=8.8Hz), 7.25(1H, d, J=8.8Hz), 7.96(2H, d, J=8.8Hz), 12.09(1H, br s).

81c) 5-[4-[5-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール-2-イル]フェニル]オキシ吉草酸エチル

参考例81b)で得られた化合物(300 mg)とトリエチルアミン(103 mg)をTHF(20 ml)に溶解し、0°Cに冷却しながら塩化4-ニトロベンゾイル(158 mg)を加えて、0°Cで2時間、室温で60時間かきまぜた。溶媒を減圧留去

後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取し、水で洗浄し、乾燥し、酢酸エチルから再結晶して、題記化合物を黄色粉末(370 mg, 収率87%)として得た。

mp 255-257°C

元素分析値 C₂₇H₂₆N₄O₆として

計算値(%) : C, 64.53; H, 5.21; N, 11.15

実測値(%) : C, 64.40; H, 5.05; N, 11.15.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.19(3H, t, J=7.0Hz), 1.75(4H, m), 2.39(2H, m), 4.01-4.08(4H, m), 7.09(2H, d, J=8.8Hz), 7.50-7.57(2H, m), 8.10(2H, m), 8.22(3H, m), 8.38(2H, d, J=8.8Hz), 10.60(1H, m), 12.65(1H, br s).

【0174】参考例82

5-[4-[5-(4-アミノベンゾイル)アミノベンズイミダゾール-2-イル]フェニル]オキシ吉草酸エチル

参考例81c)で得られた化合物(350 mg)をDMF(10 ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(50 mg)を加えて、水素雰囲気下18時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去し、溶媒を減圧留去後、水を加えて、析出物をろ取し、乾燥し、メタノール-酢酸エチルで洗浄して、題記化合物を白色粉末(262mg, 収率80%)として得た。

mp 212-214°C

元素分析値 C₂₇H₂₈N₄O₄・0.3H₂Oとして

計算値(%) : C, 67.85; H, 6.03; N, 11.72

実測値(%) : C, 67.86; H, 6.07; N, 11.52

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.19(3H, t, J=7.0Hz), 1.75(4H, m), 2.39(2H, m), 4.01-4.12(4H, m), 5.71(2H, br s), 6.61(2H, d, J=8.8Hz), 7.08(2H, d, J=8.8Hz), 7.39-7.54(2H, m), 7.74(2H, d, J=8.4Hz), 8.04-8.17(3H, m), 9.79(1H, m), 12.60(1H, br s).

【0175】参考例83

4-[N-[2-[4-(4-メトキシカルボニルベンゾイル)アミノフェニル]ベンズイミダゾール]-5-イル]アミノカルボニル安息香酸メチル

テレフタル酸メチルモノ(793 mg)とDMF(1滴)をTHF(20 ml)に溶解し、塩化オギザリル(0.42 ml)を滴下して、室温で4時間かきまぜた。溶媒を減圧留去して得られた残留物を、THF(10 ml)に溶解し、この溶液を参考例1b)で得られた化合物(449 mg)とトリエチルアミン(448 mg)のDMF溶液(10 ml)中に0°Cに冷却しながら滴下して、0°Cで2時間、室温で16時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取し、メタノールで洗浄して、題記化合物を白色粉末(850 mg, 収率77%)として得た。

mp>300°C

元素分析値 C₃₁H₂₄N₄O₆・0.4H₂Oとして

計算値(%) : C, 67.00; H, 4.50; N, 10.08

実測値(%) : C, 67.13; H, 4.35; N, 10.30

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 3.91(6H, s), 7.51-8.24(15H, m), 10.50(1H, m), 10.66(1H, s), 12.80(1H, br s).

【0176】参考例84

ブチル 4-[N-[2-[4-(4-ブトキシカルボニルベンゾイル)アミノフェニル]ベンズイミダゾール]-5-イル]アミノカルボニル安息香酸

参考例83)で得られた化合物 (100 mg) をブタノール (10 ml) に懸濁し、ナトリウムメトキシド (10 mg) を加えて、室温で18時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、1N塩酸を加えて中和してから水を加えて、析出物をろ取り、乾燥し、メタノールで洗浄して、題記化合物を褐色粉末 (36 mg, 収率31%) として得た。

mp > 300°C

元素分析値 C₃₇H₃₆N₄O₆ · 0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 69.25; H, 5.81; N, 8.73

実測値 (%) : C, 69.30; H, 5.64; N, 8.97

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.96 (6H, t, J=7.2Hz), 1.40-1.51 (4H, m), 1.67-1.78 (4H, m), 4.33 (4H, t, J=6.6Hz), 7.51-8.23 (15H, m), 10.46-10.66 (2H, m), 12.80 (1H, br s).

【0177】参考例85

4-[N-[2-[4-(4-カルボキシラトベンゾイル)アミノフェニル]ベンズイミダゾール]-5-イル]アミノカルボニル安息香酸三ナトリウム

参考例83)で得られた化合物 (200 mg) を2N 水酸化ナトリウム (2.5 ml) -メタノール (15 ml) に懸濁し、80°Cで15時間かきまぜた。析出物をろ取り、乾燥して、題記化合物を黄色粉末 (159 mg, 収率74 %) として得た。

mp > 300°C

元素分析値 C₂₉H₁₇N₄Na₃O₆ · 0.9H₂Oとして

計算値 (%) : C, 57.80; H, 3.14; N, 9.30

実測値 (%) : C, 58.07; H, 3.48; N, 9.26

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6.90 (1H, d, J=8.8Hz), 7.15-7.42 (10H, m), 7.64 (2H, d, J=8.2Hz), 7.70 (2H, d, J=8.2Hz).

【0178】参考例86

5-(4-メトキシベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例75b)で得られた化合物 (250 mg) とトリエチルアミン (127 mg) をDMF (10 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながら塩化4-メトキシベンゾイル (178 mg) を加えて、0°Cで30分、室温で6時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取り、乾燥し、メタノール-酢酸エチルから再結晶して、題記化合物を白色粉末 (199 mg, 収率51 %) として得た。

mp 226-228°C

元素分析値 C₂₂H₁₉N₃O₃ · 0.3H₂Oとして

計算値 (%) : C, 69.75; H, 5.22; N, 11.09

実測値 (%) : C, 69.67; H, 5.13; N, 10.97

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.85 (6H, s), 7.07 (2H, d, J=9.2Hz), 7.12 (2H, d, J=9.6Hz), 7.52 (2H, m), 8.00 (2H, d, J=8.8Hz), 8.10 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.16 (1H, s), 10.12 (1H, s).

【0179】参考例87

4-[N-[2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール]-5-

イル]カルバモイル]安息香酸メチル

テレフタル酸モノメチルエステル (207 mg) とDMF (1滴) をTHF (20 ml) に溶解し、塩化オギザリル (0.1ml)

を滴下して、室温で19時間かきまぜた。溶媒を減圧留去して得られた残留物をTHF (5 ml) に溶解し、この溶液を、参考例75b)で得られた化合物 (250 mg) とトリエチルアミン (116 mg) のDMF溶液 (10 ml) 中に0°Cに冷却しながら滴下して、0°Cで30分間、さらに室温で3時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取り、乾燥し、酢酸エチルで洗浄して、題記化合物を黄色粉末 (351 mg, 収率84%) として得た。

mp 266-268°C

元素分析値 C₂₃H₁₉N₃O₄ · 0.1H₂Oとして

計算値 (%) : C, 68.51; H, 4.80; N, 10.42

実測値 (%) : C, 68.45; H, 4.72; N, 10.38

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.53 (3H, s), 3.60 (3H, s), 6.79 (2H, d, J=9.2Hz), 7.17-7.25 (2H, m), 7.76-7.89 (7H, m).

【0180】参考例88

2-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール88a) 2-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ニトロベンズイミダゾール

4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン (3.00 g) とトリエチルアミン (2.38 g) をTHF (150 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながら塩化4-tert-ブチルベンゾイル (3.85 g) を滴下して、0°Cで30分、室温で3時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取した。得られた固体とp-トルエンスルホン酸一水和物 (3.80 g) をトルエン (200 ml) に懸濁し、17時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、水と飽和重曹水を加えて、析出物をろ取り、乾燥した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を褐色粉末 (5.55 g, 収率96%) として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.35 (9H, s), 7.62 (2H, d, J=8.4Hz), 7.75 (1H, d, J=8.8Hz), 8.10-8.18 (3H, m), 8.46 (1H, s).

88b) 5-アミノ-2-(4-tert-ブチルフェニル)ベンズイミダゾール

参考例88a)で得られた化合物 (3.20 g) を酢酸エチル (200 ml) に加え、10%パラジウム炭素 (0.40 g) を加えて、水素雰囲気下18時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して、題記化合物を白色結晶 (3.00 g, 定量的) として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.32 (9H, s), 4.94 (2H, br s), 6.48-6.58 (1H, m), 6.64-6.78 (1H, m), 7.15-7.30 (1H, m), 7.48-7.54 (3H, m), 7.96-8.04 (2H, m), 12.18 (1H, br s).

88c) 2-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

参考例88b) で得られた化合物 (1.17 g) とトリエチルアミン (0.54 g) を酢酸エチル (100 ml) に溶解し、0 °Cに冷却しながら塩化4-ニトロベンゾイル (0.82 g) を加えて、0 °Cで3時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取し、乾燥し、酢酸エチルで洗浄して、題記化合物を白色粉末 (1.39 g, 収率76%) として得た。元素分析値 $C_{24}H_{22}N_4O_3 \cdot H_2O$ として

計算値 (%) : C, 66.65; H, 5.59; N, 12.95

実測値 (%) : C, 66.83; H, 5.74; N, 13.06

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.34 (9H, s), 7.50-7.65 (2H, m), 7.57 (2H, d, J=8.4Hz), 8.09 (2H, d, J=8.0Hz), 8.22 (2H, d, J=8.8Hz), 8.22 (1H, m), 8.39 (2H, d, J=8.8Hz), 10.62 (1H, m).

【0181】参考例89

5-(4-アミノベンゾイル)アミノ-2-(4-tert-ブチルフェニル)ベンズイミダゾール

参考例88c) で得られた化合物 (1.00 g) を酢酸エチル (50 ml)-メタノール (100 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.14 g) を加えて、水素雰囲気下3時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去し、溶媒を減圧留去して、題記化合物を白色粉末 (0.92 g, 収率99%) として得た。

mp 179-182 °C

元素分析値 $C_{24}H_{24}N_4O \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%) : C, 73.26; H, 6.40; N, 14.24

実測値 (%) : C, 73.30; H, 6.10; N, 14.21

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.34 (9H, s), 5.70 (2H, br s), 6.61 (2H, d, J=8.4Hz), 7.50 (2H, m), 7.56 (2H, d, J=8.4Hz), 7.74 (2H, d, J=8.4Hz), 8.08 (2H, d, J=8.4Hz), 8.16 (1H, s), 9.79 (1H, s).

【0182】参考例90

5-(4-ニトロベンゾイル)アミノ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ベンズイミダゾール

90a) 5-ニトロ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ベンズイミダゾール

4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン (3.06 g) とトリエチルアミン (2.43 g) をTHF (170 ml) に溶解し、0 °Cに冷却しながら塩化4-トリフルオロメチルベンゾイル (4.17 g) を滴下して、0 °Cで30分間、室温で3時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取した。得られた固体とp-トルエンスルホン酸一水和物 (3.80 g) をトルエン (250 ml) に懸濁し、16時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、水と飽和重曹水を加えて、析出物をろ取し、乾燥した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を黄色粉末 (5.91 g, 収率96 %) として得た。

1H -NMR (CDCl₃ + DMSO- d_6) δ : 7.60 (1H, m), 7.79 (2H, d, J=8.8Hz), 8.21 (1H, dd, J=2.0 and 8.8Hz), 8.37 (2H, d, J=

8.8Hz), 8.70 (1H, m).

90b) 5-アミノ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ベンズイミダゾール

参考例90a) で得られた化合物 (3.00 g) をメタノール (150 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.33 g) を加えて、水素雰囲気下4時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して、題記化合物を黒緑色無晶形として得た (2.74 g, 定量的)。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 3.80 (2H, br s), 6.72 (1H, dd, J=2.2 and 8.4Hz), 6.84 (1H, brs), 7.50 (1H, d, J=8.4Hz), 7.69 (2H, d, J=8.0Hz), 8.09 (2H, d, J=8.0 Hz).

90c) 5-(4-ニトロベンゾイル)アミノ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ベンズイミダゾール

参考例90b) で得られた化合物 (0.85 g) とトリエチルアミン (0.37 g) をTHF (70 ml) に溶解し、0 °Cに冷却しながら塩化4-ニトロベンゾイル (0.57 g) を加えて、0 °Cで30分間、室温で15時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取し、乾燥し、酢酸エチルから再結晶して、題記化合物を黄色粉末 (0.95 g, 収率73%) として得た。

mp 267-268 °C

元素分析値 $C_{21}H_{13}N_4F_3O_3$ として

計算値 (%) : C, 59.16; H, 3.07; N, 13.14

実測値 (%) : C, 58.94; H, 3.17; N, 12.98

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.58-7.67 (2H, m), 7.92 (2H, d, J=8.4Hz), 8.21-8.41 (7H, m), 10.63 (1H, s).

【0183】参考例91

5-(4-アミノベンゾイル)アミノ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ベンズイミダゾール

参考例90c) で得られた化合物 (0.48 g) を酢酸エチル (20 ml)-メタノール (20 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (60 mg) を加えて、水素雰囲気下3時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去し、溶媒を減圧留去して、題記化合物を褐色無晶形固体 (0.45 g, 定量的) として得た。

mp 288-289 °C

元素分析値 $C_{21}H_{15}N_4F_3O \cdot 0.4H_2O$ として

計算値 (%) : C, 62.50; H, 3.95; N, 13.88

実測値 (%) : C, 62.73; H, 3.78; N, 13.58.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 5.73 (2H, br s), 6.62 (2H, d, J=8.6Hz), 7.50-7.61 (2H, m), 7.75 (2H, d, J=8.6Hz), 7.91 (2H, d, J=8.6Hz), 8.23 (1H, s), 8.36 (2H, d, J=8.0Hz), 9.83 (1H, s).

【0184】参考例92

2-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

92a) 2-(4-イソプロポキシフェニル)-5-ニトロベンズイミダゾール

4-イソプロポキシ安息香酸 (3.78 g) とDMF (1滴) をT

HF (40 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながら塩化オギザリル (1.92 ml) を滴下して、0°Cで1時間、室温で16時間かきまぜた。溶媒を減圧留去して得られた残留物をTHF (5 ml) に溶解し、この溶液を4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン (3.06 g) とトリエチルアミン (2.43 g) のTHF溶液 (200 ml) 中に0°Cに冷却しながら滴下して、0°Cで30分、室温で2時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取した。得られた固体とp-トルエンスルホン酸-水和物 (3.80 g) をトルエン (200 ml) に懸濁し、18時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、水と飽和重曹水を加えて、析出物をろ取し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を黄橙色無晶形固体 (5.99 g, 定量的) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.34 (3H, s), 1.37 (3H, s), 4.62 (1H, m), 6.97 (2H, dt, J=2.2 and 9.2 Hz), 7.60 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.04 (2H, dt, J=2.2 and 9.0 Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.2 and 8.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=1.8 Hz).

92b) 5-アミノ-2-(4-イソプロポキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例92a) で得られた化合物 (2.50 g) をメタノール (70 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.25 g) を加えて、水素雰囲気下15時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して、題記化合物を黒色無晶形固体 (2.17 g, 収率96%) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.32 (3H, s), 1.35 (3H, s), 4.57 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J=2.2 and 8.4 Hz), 6.80 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.90 (2H, dt, J=2.2 and 8.8 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.92 (2H, dt, J=2.8 and 8.8 Hz).

92c) 2-(4-イソプロポキシフェニル)-5-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

参考例92b) で得られた化合物 (1.00 g) とトリエチルアミン (0.45 g) をTHF (50 ml)-酢酸エチル (50 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながら塩化4-ニトロベンゾイル (0.69 g) を加えて、0°Cで30分、室温で3時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取し、乾燥し、酢酸エチルから再結晶して、題記化合物を黄色粉末 (1.37 g, 収率88%) として得た。

mp 296-298°C

元素分析値 C₂₃H₂₀N₄O₄として

計算値 (%) : C, 66.34; H, 4.84; N, 13.45

実測値 (%) : C, 66.08; H, 4.96; N, 13.42

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.30 (3H, s), 1.33 (3H, s), 4.73 (1H, m), 7.07 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.55 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.07 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.16 (1H, m), 8.22 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.41 (2H, d, J=8.6 Hz), 10.58 (1H, br s), 12.65 (1H, br s).

【0185】参考例93

5-(4-アミノベンゾイル)アミノ-2-(4-イソプロポキシフ

エニル)ベンズイミダゾール

参考例92c) で得られた化合物 (0.60 g) を酢酸エチル (15 ml)-メタノール (15 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.08 g) を加えて、水素雰囲気下3時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去し、溶媒を減圧留去して、題記化合物を褐色無晶形固体 (0.45 g, 収率80%) として得た。

mp 157-159°C

元素分析値 C₂₃H₂₂N₄O₂・0.5H₂Oとして

10 計算値 (%) : C, 69.86; H, 5.86; N, 14.17

実測値 (%) : C, 69.70; H, 5.78; N, 14.06

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.30 (3H, s), 1.33 (3H, s), 4.72 (1H, m), 5.71 (2H, br s), 6.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.06 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.46 (2H, br s), 7.74 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.06 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.10 (1H, m), 9.76 (1H, s), 12.60 (1H, br s).

【0186】参考例94

5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-イソプロポキシフェニル)ベンズイミダゾール

20 参考例92b) で得られた化合物 (0.54 g) と4-ジエチルアミノ安息香酸 (0.41 g) をDMF (10 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながらシアノりん酸ジエチル (0.34 g) のDMF溶液 (2 ml) を滴下して、0°Cで15分かきまぜた。得られる混合液にトリエチルアミン (0.24 g) を加えて、室温で1時間かきまぜた。さらに4-ジメチルアミノピリジン (0.26 g) を加えて、室温で16時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水と酢酸エチルを加えて、有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、題記化合物を黄色結晶 (0.30 g, 収率34%) として得た。

元素分析値 C₂₇H₃₀N₄O₂として

計算値 (%) : C, 73.28; H, 6.83; N, 12.66

実測値 (%) : C, 73.43; H, 6.83; N, 12.58

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.14 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.30 (3H, s), 1.33 (3H, s), 3.43 (4H, q, J=4.8 Hz), 4.72 (1H, m), 6.72 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.07 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.38-7.55 (2H, m), 7.87 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.03-8.19 (3H, m), 9.85 (1H, m), 12.53 (1H, br s).

【0187】参考例95

2-(2-メトキシフェニル)-5-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

95a) 2-(2-メトキシフェニル)-5-ニトロベンズイミダゾール

4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン (3.06 g) とトリエチルアミン (2.43 g) をTHF (180 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながら塩化2-メトキシベンゾイル (3.41 g) を滴下して、0°Cで30分、室温で16時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取し

50

た。得られた固体と p-トルエンスルホン酸一水和物 (3.80 g) をトルエン (200 ml) に懸濁し、19時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、水と飽和重曹水を加えて、析出物をろ取し、乾燥して、題記化合物を褐色粉末 (5.19 g, 収率97%) として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 4.05 (3/2H, s), 4.08 (3/2H, s), 7.16 (1H, m), 7.28 (1H, m), 7.53-7.57 (1H, m), 7.80 (1H, m), 8.12 (1H, m), 8.37 (1H, m), 8.53 (1H, m), 12.80 (1H, br s).

95b) 5-アミノ-2-(2-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例95a) で得られた化合物 (3.00 g) をメタノール (100 ml)-酢酸エチル (200 ml) に懸濁し、10%パラジウム炭素 (0.58 g) を加えて、水素雰囲気下5時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を肌色粉末 (2.55 g, 収率96%) として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.99 (3H, s), 4.68 (2/3H, br s), 4.92 (4/3H, br s), 6.49-8.31 (7H, m), 11.55 (1H, br s).

95c) 2-(2-メトキシフェニル)-5-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

参考例95b) で得られた化合物 (1.00 g) とトリエチルアミン (0.51 g) をTHF (100 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながら塩化4-ニトロベンゾイル (0.78 g) を加えて、0°Cで1時間、室温で3時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取し、乾燥し、酢酸エチルで洗浄して、題記化合物を黄色粉末 (1.42 g, 収率88%) として得た。

mp 282-283°C

元素分析値 C₂₁H₁₆N₄O₄·0.2H₂Oとして

計算値 (%) : C, 64.35; H, 4.22; N, 14.29

実測値 (%) : C, 64.37; H, 4.15; N, 14.15

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 4.04 (3H, s), 7.11 (1H, t, J=7.8Hz), 7.25 (1H, d, J=8.8Hz), 7.40-7.64 (3H, m), 8.22 (2H, d, J=8.4Hz), 8.13-8.40 (2H, m), 8.38 (2H, d, J=8.4Hz), 10.55-10.61 (1H, m), 12.16 (1H, m).

【0188】参考例96

5-(4-アミノベンゾイル)アミノ-2-(2-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例95c) で得られた化合物 (0.50 g) を酢酸エチル (50 ml)-メタノール (100 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (70 mg) を加えて、水素雰囲気下4時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去し、溶媒を減圧留去して、題記化合物を淡褐色無晶形固体 (0.46 g, 定量的) として得た。

元素分析値 C₂₁H₁₈N₄O₂·0.5H₂O·0.2C₄H₈O₂として

計算値 (%) : C, 68.01; H, 5.39; N, 14.55

実測値 (%) : C, 68.19; H, 5.41; N, 14.42

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 4.03 (3H, s), 5.70 (2H, br s), 6.62

(2H, d, J=8.4Hz), 7.11 (1H, t, J=7.4Hz), 7.22 (1H, d, J=8.6Hz), 7.35-7.57 (3H, m), 7.75 (2H, d, J=8.8Hz), 8.34 (2H, m), 9.80 (1H, m), 12.07 (1H, m).

【0189】参考例97

2-(3-メトキシフェニル)-5-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

97a) 2-(3-メトキシフェニル)-5-ニトロベンズイミダゾール

3-メトキシ安息香酸 (3.20 g) とDMF (1滴) をTHF (20 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながら塩化オギザリル (1.92 ml) を滴下して、0°Cで30分、室温で3日間かきまぜた。溶媒を減圧留去して得られた固体をTHF (10 ml) に溶解し、この溶液を4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン (3.06 g) とトリエチルアミン (2.43 g) のTHF溶液 (180 ml) 中に0°Cに冷却しながら滴下して、0°Cで30分間、室温で1.5時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取した。得られた固体と p-トルエンスルホン酸一水和物 (3.80 g) をトルエン (200 ml) に懸濁し、4時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、水と飽和重曹水を加えて、析出物をろ取し、乾燥して、題記化合物を淡褐色粉末 (5.27 g, 収率98%) として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.89 (3H, s), 7.12-7.17 (1H, m), 7.52 (1H, t, J=7.6Hz), 7.76-7.83 (3H, m), 8.15 (1H, dd, J=2.2 and 9.2Hz), 8.49 (1H, d, J=1.8Hz).

97b) 5-アミノ-2-(3-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例97a) で得られた化合物 (2.50 g) をメタノール (75 ml)-酢酸エチル (75 ml) に懸濁し、10%パラジウム炭素 (0.38 g) を加えて、水素雰囲気下17時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して、題記化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を淡褐色無晶形固体 (2.22 g, 定量的) として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.84 (3H, s), 6.53 (1H, dd, J=2.0 and 8.4Hz), 6.68 (1H, brs), 6.95-7.00 (1H, m), 7.28 (1H, d, J=8.8Hz), 7.40 (1H, t, J=8.0Hz), 7.63-7.67 (2H, m), 12.20 (1H, br s).

97c) 2-(3-メトキシフェニル)-5-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

参考例97b) で得られた化合物 (0.80 g) とトリエチルアミン (0.41 g) をTHF (70 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながら塩化4-ニトロベンゾイル (0.62 g) を加えて、0°Cで2時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取し、乾燥し、酢酸エチルで洗浄して、題記化合物を黄色粉末 (1.06g, 収率82%) として得た。

mp>300°C

元素分析値 C₂₁H₁₆N₄O₄·0.2C₄H₈O₂として

計算値 (%) : C, 64.49; H, 4.37; N, 13.80

実測値 (%) : C, 64.58; H, 4.28; N, 13.83

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.88 (3H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.43-7.75 (5H, m), 8.16-8.25 (3H, m), 8.35 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 10.60 (1H, m).

【0190】参考例98

5-(4-アミノベンゾイル)アミノ-2-(3-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例97c) で得られた化合物 (0.53 g) を酢酸エチル (20 ml)-メタノール (30 ml) に懸濁し、10%パラジウム炭素 (70 mg) を加えて、水素雰囲気下2.5時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去し、溶媒を減圧留去して、題記化合物を褐色無晶形固体 (0.46 g, 収率94%) として得た。

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 68.65; H, 5.21; N, 15.25

実測値 (%) : C, 68.60; H, 5.34; N, 15.03

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.87 (3H, s), 5.72 (2H, br s), 6.62 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.01-7.07 (1H, m), 7.41-7.52 (3H, m), 7.72-7.77 (4H, m), 8.18 (1H, m), 9.80 (1H, s).

【0191】参考例99

5-(4-ニトロベンゾイル)アミノ-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)ベンズイミダゾール

99a) 5-ニトロ-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)ベンズイミダゾール

4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン (1.91 g) とトリエチルアミン (1.26 g) をTHF (120 ml) に溶解し、 0°C に冷却しながら塩化3-トリフルオロメチルベンゾイル (2.61 g) を滴下して、 0°C で10分、室温で15時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取した。得られた固体とp-トルエンスルホン酸一水和物 (2.25 g) をトルエン (180 ml) に懸濁し、16時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、水と飽和重曹水を加えて、析出物をろ取し、乾燥した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を黄色粉末 (3.82 g, 定量的) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.81-7.98 (3H, m), 8.17 (1H, dd, $J=2.2$ and 8.8Hz), 8.51-8.56 (3H, m).

99b) 5-アミノ-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)ベンズイミダゾール

参考例99a) で得られた化合物 (2.50 g) をメタノール (120 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.30 g) を加えて、水素雰囲気下3時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して、題記化合物を黒緑色無晶形固体 (2.34 g, 定量的) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 3.86 (2H, br s), 6.72 (1H, dd, $J=2.2$ and 8.4Hz), 6.85 (1H, brs), 7.48-7.67 (3H, m), 8.16-8.24 (2H, m).

99c) 5-(4-ニトロベンゾイル)アミノ-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)ベンズイミダゾール

参考例99b) で得られた化合物 (0.86 g) とトリエチルアミン (0.38 g) をTHF (70 ml) に溶解し、 0°C に冷却しながら塩化4-ニトロベンゾイル (0.57 g) を加えて、 0°C で10分、室温で14時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取し、乾燥し、クロロホルム-メタノールから再結晶して、題記化合物を黄褐色粉末 (1.01 g, 収率77%) として得た。

mp $282-284^\circ\text{C}$

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{F}_3\text{O}_3 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 58.42; H, 3.17; N, 12.98

実測値 (%) : C, 58.55; H, 2.99; N, 12.99

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.51-7.84 (4H, m), 8.22 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 8.40 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.44-8.50 (2H, m), 10.60 (1H, m).

【0192】参考例100

5-(4-アミノベンゾイル)アミノ-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)ベンズイミダゾール

参考例99c) で得られた化合物 (0.85 g) を酢酸エチル (20 ml)-メタノール (20 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.12 g) を加えて、水素雰囲気下3時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去し、溶媒を減圧留去して、題記化合物を褐色粉末 (0.80 g, 定量的) として得た。

mp $148-150^\circ\text{C}$

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{F}_3\text{O} \cdot 0.1\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 62.33; H, 4.06; N, 13.59

実測値 (%) : C, 62.27; H, 4.19; N, 13.45

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.40 (2H, br s), 6.63 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.51-7.62 (2H, m), 7.74-7.87 (4H, m), 8.23 (1H, s), 8.44-8.50 (2H, m), 9.85 (1H, s).

【0193】参考例101

2-(4-メチルフェニル)-5-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

101a) 2-(4-メチルフェニル)-5-ニトロベンズイミダゾール

4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン (3.06 g) とトリエチルアミン (2.43 g) をTHF (130 ml) に溶解し、 0°C に冷却しながら塩化4-メチルベンゾイル (3.09 g) を滴下して、 0°C で30分、室温で5時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取した。得られた固体とp-トルエンスルホン酸一水和物 (3.80 g) をトルエン (200 ml) に懸濁し、4時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、水と飽和重曹水を加えて、析出物をろ取し、乾燥した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を黄色結晶 (4.25 g, 収率84%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.41 (3H, s), 7.42 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.10-8.16 (3H, m), 8.46 (1H, br s).

101b) 5-アミノ-2-(4-メチルフェニル)ベンズイミダゾール

ニル

参考例101a) で得られた化合物 (2.25 g) をメタノール (70 ml)-酢酸エチル (70 ml) に懸濁し、10%パラジウム炭素 (0.30 g) を加えて、水素雰囲気下16時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して、題記化合物を黒緑色無晶形固体 (2.10 g, 定量的) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.36 (3H, s), 4.94 (2H, br s), 6.51 (1H, dd, $J=2.2$ and 8.8Hz), 6.65 (1H, d, $J=1.0$ Hz), 7.26-7.32 (3H, m), 7.95 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 12.18 (1H, s).

【0194】101c) 2-(4-メチルフェニル)-5-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

参考例101b) で得られた化合物 (0.62 g) とトリエチルアミン (0.34 g) をTHF (50 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながら塩化4-ニトロベンゾイル (0.52 g) を加えて、0°Cで30分、室温で3時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取し、乾燥し、酢酸エチル-メタノールで洗浄して、題記化合物を白色粉末 (0.82 g, 収率80%) として得た。

mp > 300°C

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ として

計算値 (%) : C, 67.73; H, 4.33; N, 15.05

実測値 (%) : C, 67.70; H, 4.30; N, 14.70

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.39 (3H, s), 7.36 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.47-7.67 (2H, m), 8.03-8.25 (4H, m), 8.39 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 10.55 (1/3H, s), 10.63 (2/3H, s), 12.80 (1H, br s).

【0195】参考例102

5-(4-アミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メチルフェニル)ベンズイミダゾール

参考例101c) で得られた化合物 (0.50 g) をメタノール (50 ml) に懸濁し、10%パラジウム炭素 (0.10 g) を加えて、水素雰囲気下63時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去し、溶媒を減圧留去後、メタノール-酢酸エチル-ヘキサンで洗浄して、題記化合物を白色粉末 (0.40 g, 収率87%) として得た。

mp 160-164°C

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}\cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 71.41; H, 5.48; N, 15.86

実測値 (%) : C, 71.34; H, 5.29; N, 15.83

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.38 (3H, s), 5.73 (2H, s), 6.61 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.39-7.58 (2H, m), 7.74 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.02-8.06 (1H, m), 8.19 (1H, s), 9.81 (1H, m), 12.82 (1H, m).

【0196】参考例103

5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メチルフェニル)ベンズイミダゾール

参考例101b) で得られた化合物 (0.45 g) と4-ジエチルアミノ安息香酸 (0.41g) をDMF (5 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながらシアノりん酸ジエチル (0.34 g) のDMF溶液 (2 ml) を滴下して、0°Cで15分かきまぜた。得ら

れる混合液にトリエチルアミン (0.35 ml) を加えて、室温で1時間かきまぜた。さらに4-ジメチルアミノピリジン (0.26 g) を加えて、室温で4日間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水と酢酸エチルを加えて、析出物をろ取し、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を黄色粉末 (0.62 g, 収率78%) として得た。

mp 157-160°C

元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

10 計算値 (%) : C, 73.68; H, 6.68; N, 13.75

実測値 (%) : C, 73.92; H, 6.48; N, 13.59

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.14 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 2.39 (3H, s), 3.42 (4H, q, $J=7.0$ Hz), 6.72 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.44 (1H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.86 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.08 (1/2H, s), 8.20 (1/2H, s), 9.79 (1/3H, s), 9.86 (2/3H, s).

【0197】参考例104

2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-5-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

20 104a) 2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-5-ニトロベンズイミダゾール

3,4-メチレンジオキシ安息香酸 (3.32 g) とDMF (1滴) をTHF (100 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながら塩化オギザリル (1.92 ml) を滴下して、室温で4時間かきまぜた。溶媒を減圧留去して得られた固体をTHF (30 ml) に溶解し、この溶液を4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン (3.06 g) とトリエチルアミン (2.43 g) のTHF溶液 (180 ml) 中に0°Cに冷却しながら滴下して、0°Cで30分、室温で4時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取した。得られた固体とp-トルエンスルホン酸一水和物 (3.80 g) をトルエン (200ml) に懸濁し、20時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、水と飽和重曹水を加えて析出物をろ取し、乾燥して、題記化合物を得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を橙色粉末 (4.59 g, 収率81%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.16 (2H, s), 7.15 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.70-7.75 (2H, m), 7.79 (1H, dd, $J=8.2$ and 1.8Hz), 8.12 (1H, dd, $J=2.2$ and 8.8Hz), 8.43 (1H, d, $J=1.8$ Hz).

40 104b) 5-アミノ-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例104a) で得られた化合物 (2.50 g) をメタノール (50 ml)-酢酸エチル (50 ml) に懸濁し、10%パラジウム炭素 (0.30 g) を加えて、水素雰囲気下20時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して、題記化合物を灰色無晶形固体 (2.44 g, 定量的) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.92 (2H, br s), 6.09 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=2.2$ and 8.8Hz), 6.63 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.26 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.56-7.61 (2H,

50

m), 12.08 (1H, br s).

【0198】104c) 2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-5-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

参考例104b) で得られた化合物 (0.76 g) とトリエチルアミン (0.36 g) をTHF (60 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながら塩化4-ニトロベンゾイル (0.56 g) を加えて、0°Cで30分間、室温で3時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取り、乾燥し、メタノール-酢酸エチルで洗浄して、題記化合物を黄色粉末 (0.93 g, 収率77%) として得た。

mp >290°C

元素分析値 C₂₁H₁₄N₄O₅・0.2H₂Oとして

計算値 (%) : C, 62.13; H, 3.58; N, 13.80

実測値 (%) : C, 62.25; H, 3.58; N, 13.53

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6.13 (2H, s), 7.09 (1H, d, J=8.0Hz), 7.45-7.75 (4H, m), 8.22 (2H, d, J=8.0Hz), 8.10-8.22 (1H, m), 8.39 (2H, d, J=8.8Hz), 10.62 (1H, m), 12.70 (1H, m).

【0199】参考例105

5-(4-アミノベンゾイル)アミノ-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例104c) で得られた化合物 (0.50 g) をメタノール (70 ml) に懸濁し、10%パラジウム炭素 (100 mg) を加えて、水素雰囲気下17時間かけて接触還元を行った。DMFを加えて析出物を溶解してから、セライトろ過によって触媒を除去し、溶媒を減圧留去後、水を加えて、析出物をろ取り、酢酸エチル-メタノールから再結晶して、題記化合物を白色粉末 (0.20 g, 収率44%) として得た。

mp 237-239°C

元素分析値 C₂₁H₁₆N₄O₃・0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 66.13; H, 4.49; N, 14.69

実測値 (%) : C, 66.41; H, 4.57; N, 14.63

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 5.72 (2H, br s), 6.12 (2H, s), 6.61 (2H, d, J=8.8Hz), 7.09 (1H, d, J=8.0Hz), 7.50 (2H, m), 7.66-7.76 (4H, m), 8.17 (1H, m), 9.79 (1H, br s), 12.60 (1H, br s).

【0200】参考例106

5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例104b) で得られた化合物 (0.41 g) と4-ジエチルアミノ安息香酸 (0.41g) をDMF (5 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながらシアノりん酸ジエチル (0.34 g) のDMF溶液 (2 ml) を滴下して、0°Cで15分かきまぜた。得られる混合液にトリエチルアミン (0.35 ml) を加えて、室温で1時間かきまぜた。さらに4-ジメチルアミノピリジン (0.26 g) を加えて、室温で4日間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水と酢酸エチルを加えて、析出物をろ取り、酢酸エチル-メタノールから再結晶して、題記化合物を淡褐色粉末 (0.41 g, 収率48%) として得た。

mp 152-154°C

元素分析値 C₂₅H₂₄N₄O₃・1.0H₂Oとして

計算値 (%) : C, 67.25; H, 5.87; N, 12.55

実測値 (%) : C, 67.10; H, 5.89; N, 12.60.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.14 (6H, t, J=7.0Hz), 3.42 (4H, q, J=7.0Hz), 6.12 (2H, s), 6.71 (2H, d, J=8.8Hz), 7.07 (1H, d, J=8.0Hz), 7.38-7.58 (2H, m), 7.66-7.72 (2H, m), 7.86 (2H, d, J=8.8Hz), 8.19 (2/3H, s), 9.85 (2/3H, s), 9.78 (1/3H, s), 8.05 (1/3H, s), 12.60 (1H, m).

10 【0201】参考例107

2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-5-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

107a) 2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-5-ニトロベンズイミダゾール

3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 (3.60 g) とDMF (1滴) をTHF (30 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながら塩化オギザリル (1.92 ml) を滴下して、室温で20時間かきまぜた。溶媒を減圧留去して得られた固体をTHF (20 ml) に溶解し、この溶液を4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン (3.06 g) とトリエチルアミン (2.43 g) のTHF溶液 (100 ml) 中に0°Cに冷却しながら滴下して、0°Cで30分間、室温で4時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取した。得られた固体とp-トルエンスルホン酸一水和物 (3.80 g) をトルエン (150 ml) に懸濁し、14時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、水と飽和重曹水を加えて、析出物をろ取り、乾燥した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を褐色無晶形固体 (5.25 g, 収率88%) として得た。

30 ¹H-NMR (CDCl₃+DMSO-d₆) δ : 3.18 (4H, m), 3.78 (3H, s), 6.82 (2H, d, J=8.4Hz), 7.14 (2H, d, J=8.4Hz), 7.58 (1H, m), 8.13 (1H, dd, J=9.0 and 1.4Hz), 8.46 (1H, br s).

107b) 5-アミノ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンズイミダゾール

参考例107a) で得られた化合物 (2.53 g) をメタノール (40 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.25 g) を加えて水素雰囲気下17時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して、題記化合物を黒色無晶形固体 (2.25 g, 定量的) として得た。

40 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.09 (4H, m), 3.77 (3H, s), 3.90 (2H, br s), 6.61 (1H, dd, J=2.2 and 8.4Hz), 6.74 (1H, d, J=2.6Hz), 6.80 (2H, d, J=8.8Hz), 7.07 (2H, d, J=8.8Hz), 7.32 (1H, d, J=8.4Hz).

【0202】107c) 2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-5-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

参考例107b) で得られた化合物 (0.64 g) とトリエチルアミン (0.29 g) をTHF (50 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながら塩化4-ニトロベンゾイル (0.44 g) を加えて0°Cで30分、室温で3時間かきまぜた。溶媒を減圧留去

50

後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取し、乾燥した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチルから再結晶して、題記化合物を黄色粉末 (0.65 g, 収率65%) として得た。

mp 202-204°C

元素分析値 $C_{23}H_{20}N_4O_4 \cdot 0.2H_2O$ として

計算値 (%) : C, 65.77; H, 4.90; N, 13.34

実測値 (%) : C, 65.77; H, 4.77; N, 13.12

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.06 (4H, m), 3.71 (3H, s), 6.83 (2H, d, J=8.6Hz), 7.17 (2H, d, J=8.4Hz), 7.39 (1H, d, J=8.4Hz), 7.49 (1H, d, J=8.2Hz), 8.00 (1/3H, s), 8.08 (2/3H, s), 8.21 (2H, d, J=8.8Hz), 8.38 (2H, d, J=8.8Hz), 10.49 (1/3H, br s), 10.54 (2/3H, br s), 12.20 (1H, br s).

【0203】参考例108

5-(4-アミノベンゾイル)アミノ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンズイミダゾール

参考例107c) で得られた化合物 (0.52 g) をメタノール (15 ml)-酢酸エチル (15 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (60 mg) を加えて、水素雰囲気下17時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去し、溶媒を減圧留去後、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を白色無晶形固体 (0.36 g, 収率75%) として得た。

mp 110-113°C

元素分析値 $C_{23}H_{22}N_4O_2 \cdot 0.2C_4H_8O_2 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%) : C, 69.20; H, 6.00; N, 13.56

実測値 (%) : C, 69.44; H, 5.95; N, 13.31

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.04 (4H, s), 3.71 (3H, s), 5.70 (2H, m), 6.60 (2H, d, J=8.8Hz), 6.83 (2H, d, J=8.8Hz), 7.16 (2H, d, J=8.8Hz), 7.31-7.48 (2H, m), 7.72 (2H, d, J=8.8Hz), 7.93 (1/3H, s), 8.04 (2/3H, s), 9.67 (1/3H, s), 9.72 (2/3H, s), 12.09 (1H, br s).

【0204】参考例109

5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]ベンズイミダゾール

参考例107b) で得られた化合物 (0.27 g) と4-ジエチルアミノ安息香酸 (0.20g) をDMF (10 ml) に溶解し、0°C に冷却しながらシアノりん酸ジエチル (0.17g) のDMF溶液 (2 ml) を滴下して、0°Cで15分かきまぜた。得られる混合液にトリエチルアミン (0.12 g) を加えて、室温で1時間かきまぜた。さらに4-ジメチルアミノピリジン (0.13 g) を加えて、室温で40時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水と酢酸エチルを加えて、有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、題記化合物を淡褐色粉末 (0.22 g, 収率50%) として得た。

mp 185-187°C

元素分析値 $C_{27}H_{30}N_4O_2$ として

計算値 (%) : C, 73.28; H, 6.83; N, 12.66

実測値 (%) : C, 73.17; H, 6.86; N, 12.62

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.13 (6H, t, J=7.0Hz), 3.04 (4H, br s), 3.41 (4H, q, J=7.0Hz), 3.71 (3H, s), 6.71 (2H, d, J=8.8Hz), 6.83 (2H, d, J=8.8Hz), 7.16 (2H, d, J=8.4Hz), 7.30-7.45 (2H, m), 7.84 (2H, d, J=8.8Hz), 7.95 (1/3H, s), 8.05 (2/3H, s), 9.71 (1/3H, br s), 9.80 (2/3H, br s), 12.07 (1H, br s).

【0205】参考例110

5-(4-メトキシベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルベンズイミダゾール

110a) 2,4-ジニトロ-N-メチルアニリン

2,4-ジニトロアニリン (3.66 g) をDMF (50 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながら60%油性水素化ナトリウム (0.80 g) を加えて、0°Cで30分かきまぜた。得られる混合液にヨウ化メチル (1.25 ml) を滴下して、0°Cで30分間、室温で3時間かきまぜた。水を少量加えてから溶媒を減圧留去し、さらに水を加えて、析出物をろ取して、題記化合物を黄色結晶 (3.88 g, 収率99%) として得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 3.15 (3/2H, s), 3.17 (3/2H, s), 6.93 (1H, d, J=9.4Hz), 8.31 (1H, dd, J=2.6 and 9.4Hz), 8.60 (1H, br s), 9.16 (1H, d, J=3.0 Hz).

110b) 5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルベンズイミダゾールおよび5-(4-メトキシベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルベンズイミダゾール

参考例110a) で得られた化合物 (1.00 g) を酢酸エチル (30 ml) に懸濁し、10%パラジウム炭素 (110 mg) を加えて、水素雰囲気下2時間かけて接触還元を行った。この溶液をアルゴン雰囲気下0°Cに冷却しながらトリエチルアミン (1.23g) を加え、さらに塩化4-メトキシベンゾイル (1.73 g) を滴下して、0°Cで30分間、室温で3時間かきまぜた。DMF (50 ml) を加えて、析出物を溶解し、セライトろ過した後、溶媒を減圧留去し、水を加えて、析出物をろ取した。得られた固体をエタノール (70 ml) に懸濁し、濃塩酸 (3 ml) を加えて15時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、水と飽和重曹水を加えて酢酸エチルで抽出し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルベンズイミダゾールを褐色油状物 (0.24 g, 収率19%) としてまた5-(4-メトキシベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルベンズイミダゾールを白色粉末 (0.54 g, 収率27%) として得た。

5-(4-メトキシベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルベンズイミダゾール

mp 210-211°C

元素分析値 $C_{23}H_{21}N_3O_3$ として

計算値 (%) : C, 71.30; H, 5.46; N, 10.85

実測値 (%) : C, 71.04; H, 5.34; N, 10.84

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.85 (3H, s), 3.86 (6H, s), 7.06 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.63 (1H, dd, $J=1.8$ and 8.8Hz), 7.81 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.00 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 10.18 (1H, br s).

5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルベンズイミダゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.40 (2H, br s), 3.75 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.71 (1H, dd, $J=8.4$ and 2.2Hz), 7.00 (2H, dt, $J=2.2$ and 8.8Hz), 7.08-7.14 (2H, m), 7.66 (2H, dt, $J=9.2$ and 2.2Hz).

【0206】参考例111

2-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-5-(4-ニトロベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

参考例110b) で得られた5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルベンズイミダゾール (0.36 g) とトリエチルアミン (0.17 g) をTHF (50 ml) に溶解し、 0°C に冷却しながら塩化4-ニトロベンゾイル (0.26 g) を加えて、 0°C で30分、室温で2時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取り、乾燥し、酢酸エチルで洗浄して、題記化合物を黄色粉末 (0.52 g, 収率91%) として得た。

mp $265-266^\circ\text{C}$

元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 65.37; H, 4.54; N, 13.86

実測値 (%) : C, 65.26; H, 4.59; N, 13.74

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.87 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.14 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J=1.8$ and 8.8Hz), 7.82 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 8.23 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.39 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 10.59 (1H, s).

【0207】参考例112

5-(4-アミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルベンズイミダゾール

参考例111で得られた化合物 (0.40 g) をメタノール (30 ml)-DMF (30 ml) に懸濁し、10%パラジウム炭素 (50 mg) を加えて、水素雰囲気下84時間かけて接触還元を行った。DMFを加えて、析出物を溶解してから、セライトろ過によって触媒を除去し、溶媒を減圧留去後、酢酸エチル-メタノールから再結晶して、題記化合物を白色粉末 (0.33 g, 収率89%) として得た。

mp $223-225^\circ\text{C}$

元素分析値 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 67.68; H, 5.68; N, 14.35

実測値 (%) : C, 67.67; H, 5.71; N, 14.36

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.85 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.71 (2H, br s), 6.61 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.61 (1H, dd, $J=1.8$ and 8.8Hz), 7.75 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.81 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 9.77 (1H, br s).

【0208】参考例113

5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルベンズイミダゾール

参考例110b) で得られた5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルベンズイミダゾール (0.24 g) と4-ジエチルアミノ安息香酸 (0.19 g) をDMF (10 ml) に溶解し、 0°C に冷却しながらシアノりん酸ジエチル (0.16 g) のDMF溶液 (2 ml) を滴下して、 0°C で15分かきまぜた。得られる混合液にトリエチルアミン (0.17 ml) を加えて、室温で1時間かきまぜた。さらに4-ジメチルアミノピリジン (0.12 g) を加えて、室温で3日間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水と酢酸エチルを加えて、有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、題記化合物を淡褐色結晶 (0.24 g, 収率60%) として得た。

mp $161-163^\circ\text{C}$

元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ として

計算値 (%) : C, 72.87; H, 6.59; N, 13.07

実測値 (%) : C, 72.69; H, 6.33; N, 12.97

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.14 (6H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.42 (4H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.86 (6H, s), 6.72 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.63 (1H, dd, $J=1.8$ and 8.8Hz), 7.81 (2H, dt, $J=8.8$ and 1.8Hz), 7.86 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 9.83 (1H, br s).

【0209】参考例114

6-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルベンズイミダゾール

114a) 6-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルベンズイミダゾール

参考例75a) で得られた化合物 (0.54 g) をDMF (10 ml) に溶解し、 0°C に冷却しながら60%油性水素化ナトリウム (0.09 g) を加えて、 0°C で30分かきまぜた。得られる混合液にヨウ化メチル (0.13 ml) を加えて、室温で15分かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水を加えて、析出物をろ取り、乾燥した。得られる固体をメタノール (10 ml)-酢酸エチル (10 ml) に懸濁し、10%パラジウム炭素 (60 mg) を加えて、水素雰囲気下4時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去し、溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、題記化合物を黄色結晶 (0.15g, 収率30%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.75 (3H, s), 3.80 (2H, br s), 3.88 (3H, s), 6.64 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 6.70 (1H, dd, $J=2.2$ and 8.4Hz), 7.02 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.67 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$).

114b) 6-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)-1-メチルベンズイミダゾール

参考例114a) で得られた化合物 (0.10 g) と4-ジエチルアミノ安息香酸 (0.08g) をDMF (10 ml) に溶解し、0°C に冷却しながらシアノりん酸ジエチル (0.07g) のDMF溶液 (2 ml) を滴下して、0°Cで15分間かきまぜた。得られる混合液にトリエチルアミン (0.07 ml) を加えて、室温で1時間かきまぜた。さらに4-ジメチルアミノピリジン (0.05 g) を加えて、室温で60時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水と酢酸エチルを加えて有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、題記化合物を黄色結晶 (0.07 g, 収率41%) として得た。

mp 215-217°C

元素分析値 $C_{26}H_{28}N_4O_2 \cdot 0.1H_2O$ として

計算値 (%) : C, 72.57; H, 6.61; N, 13.02

実測値 (%) : C, 72.54; H, 6.74; N, 12.96

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.20 (6H, t, J=7.2Hz), 3.41 (4H, q, J=7.0Hz), 3.81 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.67 (2H, d, J=9.2Hz), 7.01-7.07 (3H, m), 7.67-7.72 (3H, m), 7.81 (2H, d, J=8.8Hz), 8.06 (1H, br s), 8.36 (1H, d, J=1.8Hz).

【0210】参考例115

3-[5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノベンズイミダゾール-2-イル]-N-フェニルプロピル カーバメート
115a) 3-(5-ニトロベンズイミダゾール-2-イル)プロピオン酸エチル

4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン (7.66 g) とトリエチルアミン (6.07 g) をTHF (300 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながら塩化コハク酸エチル (8.23 g) を滴下して、0°Cで30分間、室温で3時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取した。得られた固体とp-トルエンスルホン酸一水和物 (9.51 g) をトルエン (300 ml) に懸濁し、10時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、水、飽和重曹水、酢酸エチルを加えて、不溶物をろ別後、有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して、題記化合物を淡黄色粉末 (6.65 g, 収率51%) として得た。

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.16 (3H, t, J=7.0Hz), 2.91 (2H, t, J=7.0Hz), 3.15 (2H, t, J=7.0Hz), 4.06 (2H, q, J=7.0Hz), 7.66 (1H, d, J=8.8Hz), 8.07 (1H, dd, J=2.2 and 8.8Hz), 8.39 (1H, d, J=2.2Hz).

115b) 3-(5-アミノベンズイミダゾール-2-イル)プロピオン酸エチル

参考例115a) で得られた化合物 (1.38 g) をメタノール (40 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.14 g) を加えて、水素雰囲気下17時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去

して、題記化合物を黒色油状物 (1.22 g, 定量的) として得た。

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.17 (3H, t, J=7.0Hz), 2.79 (2H, t, J=6.8Hz), 2.96 (2H, t, J=6.8Hz), 4.05 (2H, q, J=7.0Hz), 6.43 (1H, dd, J=1.8 and 8.4Hz), 6.58 (1H, d, J=1.8Hz), 7.11 (1H, d, J=8.4Hz).

【0211】115c) 3-[5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ]ベンズイミダゾール-2-イル]プロピオン酸エチル

参考例115b) で得られた化合物 (1.22 g) と4-ジエチルアミノ安息香酸 (1.06g) をDMF (10 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながらシアノりん酸ジエチル (0.90g) のDMF溶液 (2 ml) を滴下して、0°Cで15分間かきまぜた。得られる混合液にトリエチルアミン (0.64 g) を加えて、室温で1時間かきまぜた。さらに4-ジメチルアミノピリジン (0.67 g) を加えて、室温で3.5日間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水と酢酸エチルを加えて有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、題記化合物を白色結晶 (1.51 g, 収率71%) として得た。

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.21 (6H, t, J=7.0Hz), 1.26 (3H, t, J=7.4Hz), 2.86 (2H, t, J=6.8Hz), 3.20 (2H, t, J=6.8Hz), 3.43 (4H, q, J=7.0Hz), 4.18 (2H, q, J=7.0Hz), 6.69 (2H, d, J=8.8Hz), 7.00 (1H, br s), 7.58 (1H, br s), 7.79 (2H, d, J=9.0Hz), 7.85 (1H, br s), 10.20 (1H, br s).

115d) 5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(3-ヒドロキシプロピル)ベンズイミダゾール

参考例115c) で得られた化合物 (0.55 g) をTHF (20 ml) に溶解し、水素化ほう素リチウム (90 %; 0.09 g) を加えて、30°Cで7時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水と1N 塩酸を加えて中和し、析出物をろ取し、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を淡褐色粉末 (0.10 g, 収率20%) として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.20 (6H, t, J=7.1Hz), 1.95-2.04 (2H, m), 2.96 (2H, t, J=6.8Hz), 3.42 (4H, q, J=7.0Hz), 3.73 (2H, t, J=5.8Hz), 6.67 (2H, d, J=9.0Hz), 7.06-7.11 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=8.6Hz), 7.80 (2H, d, J=9.0Hz), 8.02 (2H, br s).

115e) 3-[5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノベンズイミダゾール-2-イル]-N-フェニルプロピル カーバメート

参考例115d) で得られた化合物 (0.13 g) をTHF (30 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながらフェニルイソシアネート (0.04 ml) を加えて、0°Cで2時間、室温で64時間かきまぜた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を淡褐色無晶形固体 (90 mg, 収率51%) として得た。

mp 114-118°C

元素分析値 $C_{28}H_{31}N_5O_3 \cdot 0.2C_4H_8O_2$ として

計算値 (%) : C, 68.74; H, 6.53; N, 13.92

実測値 (%) : C, 68.81; H, 6.59; N, 13.78

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.18 (6H, t, $J=7.2$ Hz), 2.08 (2H, m), 2.83 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.39 (4H, q, $J=7.0$ Hz), 4.11 (2H, m), 6.64 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.00-7.39 (8H, m), 7.81 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.96 (1H, br s), 8.14 (1H, br s).

【0212】参考例116

5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-ピリジル)ベンズイミダゾール

116a) 5-ニトロ-2-(4-ピリジル)ベンズイミダゾール

4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン (3.06 g) とトリエチルアミン (4.45 g) を DMF (50 ml) に溶解し、0°C に冷却しながら塩化イソニコチン酸塩酸塩 (3.56 g) を加えて、0°C で30分間、室温で18時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水を加えて、析出物をろ取した。得られた固体と p-トルエンスルホン酸一水和物 (7.61 g) をトルエン (200 ml) に懸濁し、15時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、水と飽和重曹水を加えて析出物をろ取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を黄褐色粉末 (3.42 g, 71%) として得た。

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 7.85 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.13-8.22 (3H, m), 8.57 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.82 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 8.84 (1H, d, $J=1.4$ Hz).

116b) 5-アミノ-2-(4-ピリジル)ベンズイミダゾール

参考例116a) で得られた化合物 (1.20 g) を DMF (50 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.20 g) を加えて、水素雰囲気下65時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を黄色無晶形固体 (0.65 g, 収率62%) として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 5.11 (2H, br s), 6.59 (1H, dd, $J=8.8$ and 2.0Hz), 6.67 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.96 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 8.66 (2H, d, $J=6.2$ Hz).

116c) 5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-ピリジル)ベンズイミダゾール

参考例116b) で得られた化合物 (0.65 g) と4-ジエチルアミノ安息香酸 (0.63g) を DMF (20 ml) に溶解し、0°C に冷却しながらシアノりん酸ジエチル (0.53g) の DMF 溶液 (2 ml) を滴下して、0°C で15分間かきまぜた。得られる混合液にトリエチルアミン (0.38 g) を加えて室温で50時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水を加えて、析出物をろ取し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチルから再結晶して、題記化合物を淡褐色固体 (0.53g, 収率45%) として得た。

mp 248-250°C

元素分析値 $C_{23}H_{23}N_5O$ として

計算値 (%) : C, 71.67; H, 6.01; N, 18.17

実測値 (%) : C, 71.78; H, 5.94; N, 17.97

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.20 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 3.41 (4H, q, $J=7.0$ Hz), 6.64 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 6.98 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.80 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.86 (2H, m), 8.16 (1H, m), 8.45 (2H, m), 8.57 (1H, br s), 12.40 (1H, br s).

【0213】参考例117

5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)ベンズイミダゾール

117a) 2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-カルボアルデヒド
エー・ピー・モンテラのジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー、36、3700、1993年 (Monte, A. P. et al., J. Med. Chem., 1993, 36, 3700) に記載の方法に従って合成した。2,3-ジヒドロベンゾフラン (3.00 g) を塩化メチレン (50 ml) に溶解し、0°C に冷却しながら四塩化すず (9.76 g) を加え、続いてジクロロメチルメチルエーテル (2.26 ml) を10分間かけて滴下し、0°C で1時間かきまぜた。氷水を加えてかきまぜた後、有機層を抽出し、水、1N塩酸、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を黄色油状物 (1.07 g, 収率29%) として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.28 (2H, t, $J=8.6$ Hz), 4.70 (2H, t, $J=8.8$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J=1.8$ and 8.0Hz), 7.76 (1H, d, $J=1.0$ Hz), 9.84 (1H, s).

117b) 2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-カルボン酸

エッチ・ハラらのヘテロサイクルズ、33、219、1992年 (Hara, H. et al., Heterocycles, 1992, 33, 219) に記載の方法に従って合成した。参考例117a) で得られた化合物 (0.15 g) をアセトン (150 ml) に溶解し、無水硫酸マグネシウム (0.82 g) を加え、さらに1% 過マンガン酸カリウム水溶液 (32 ml) を滴下し、80°C で3時間かきまぜた。不溶物を除去し、溶媒を減圧留去後、1N塩酸を加えてpH1にしてから酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、題記化合物を白色粉末 (0.14 g, 収率84%) として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.27 (2H, t, $J=8.8$ Hz), 4.68 (2H, t, $J=8.8$ Hz), 6.82 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.93-7.96 (2H, m).

【0214】117c) 2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-ニトロベンズイミダゾール

参考例117b) で得られた化合物 (0.14 g) と DMF (1 滴) を THF (10 ml) に溶解し、塩化オギザリル (0.08 ml) を滴下して、室温で12時間かきまぜた。溶媒を減圧留去して得られた油状物を THF (3 ml) に溶解し、この溶液を4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン (0.13 g) とトリエチルアミン (0.10 g) の THF 溶液 (15ml) 中に0°C に冷却しながら滴下して、0°C で30分、室温で1.5時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析

出物をろ取した。得られた固体と p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.16 g) をトルエン (50 ml) に懸濁し、5 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、水と飽和重曹水を加えて、析出物をろ取し、乾燥して得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を黄色粉末 (0.17 g, 収率72%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.30 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 4.65 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.64-7.78 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.11 (2H, m), 8.47 (1H, m).

117d) 5-アミノ-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)ベンズイミダゾール

参考例117c) で得られた化合物 (0.16 g) をメタノール (30 ml) に懸濁し、10%パラジウム炭素 (0.03 g) を加えて、水素雰囲気下5時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して、題記化合物を褐色固体 (0.14 g, 収率94%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 3.09 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 3.60 (2H, br s), 4.56 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 6.62 (1H, dd, $J=2.2$ and 8.4Hz), 6.74 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.77 (1H, s), 7.39 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.88 (1H, s).

117e) 5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)ベンズイミダゾール

参考例117d) で得られた化合物 (0.13 g) と4-ジエチルアミノ安息香酸 (0.10g) をDMF (10 ml) に溶解し、0°C に冷却しながらシアノりん酸ジエチル (0.08g) のDMF溶液 (2 ml) を滴下して、0°Cで15分間かきまぜた。得られる混合液にトリエチルアミン (0.06 g) を加えて、室温で1時間かきまぜた。さらに4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g) を加えて、室温で60時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水と酢酸エチルを加えて有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を白色粉末 (0.12 g, 収率54%) として得た。

mp 161-165°C

元素分析値 C $_{26}$ H $_{26}$ N $_4$ O $_2$ · 0.6H $_2$ Oとして

計算値 (%) : C, 71.41; H, 6.27; N, 12.81

実測値 (%) : C, 71.26; H, 6.09; N, 12.75

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.19 (6H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.41 (4H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.53 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 6.61-6.70 (3H, m), 7.06 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.74-7.85 (3H, m), 8.05 (1H, s), 8.34 (1H, br s).

【0215】参考例118

5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニルメチル)ベンズイミダゾール

118a) 2-(4-メトキシフェニル)-5-ニトロベンズイミダゾール

2-(4-メトキシフェニル)酢酸 (3.32 g) とDMF (1 滴) をTHF (20 ml) に溶解し、塩化オギザリル (1.92 ml)

を滴下して、室温で13時間かきまぜた。溶媒を減圧留去して得られた油状物をTHF (15 ml) に溶解し、この溶液を4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン (3.06 g) とトリエチルアミン (2.43 g) のTHF溶液 (150ml) 中に0°Cに冷却しながら滴下して、0°Cで30分、室温で1.5時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取した。得られた固体と p-トルエンスルホン酸一水和物 (3.06 g) をトルエン (150 ml) に懸濁し、15時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、水と飽和重曹水と酢酸エチルを加えて、有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、有機層をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を褐色無晶形固体 (5.56 g, 収率94%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 3.78 (3H, s), 4.27 (2H, s), 6.88 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.52 (1H, br s), 8.16 (1H, dd, $J=2.0$ and 8.8Hz), 8.44 (1H, br s).

118b) 5-アミノ-2-(4-メトキシフェニルメチル)ベンズイミダゾール

参考例118a) で得られた化合物 (2.00 g) をメタノール (70 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.25 g) を加えて、水素雰囲気下6時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して、題記化合物を褐色粉末 (1.79 g, 定量的) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.71 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.80 (2H, br s), 6.43 (1H, dd, $J=1.8$ and 8.4Hz), 6.57 (1H, m), 6.85 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

【0216】118c) 5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニルメチル)ベンズイミダゾール

参考例118b) で得られた化合物 (1.00 g) と4-ジエチルアミノ安息香酸 (0.80g) をDMF (15 ml) に溶解し、0°C に冷却しながらシアノりん酸ジエチル (0.68g) のDMF溶液 (2 ml) を滴下して、0°Cで15分間かきまぜた。得られる混合液にトリエチルアミン (0.48 g) を加えて、室温で1時間かきまぜた。さらに4-ジメチルアミノピリジン (0.51 g) を加えて、室温で20時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水と酢酸エチルを加えて、有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-メタノールから再結晶して、題記化合物を黄色粉末 (0.68 g, 収率40%) として得た。

mp 172-174°C

元素分析値 C $_{26}$ H $_{28}$ N $_4$ O $_2$ · 0.2H $_2$ Oとして

計算値 (%) : C, 72.27; H, 6.62; N, 12.97

実測値 (%) : C, 72.20; H, 6.45; N, 12.93

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.20 (6H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.41 (4H, q, $J=$

7.0Hz), 3.78(3H, s), 4.17(2H, s), 6.66(2H, d, J=9.2Hz), 6.84(2H, dt, J=8.8 and 2.2Hz), 7.18(2H, d, J=8.8Hz), 7.50(1H, m), 7.76(2H, d, J=9.2Hz), 7.85(1H, s), 8.08(1H, br s).

【0217】参考例119

5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ベンズイミダゾール

119a) 5-ニトロ-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ベンズイミダゾール

4-トリフルオロメトキシ安息香酸 (2.06 g) とDMF (1 滴) をTHF (15 ml) に溶解し、塩化オギザリル (0.96 ml) を滴下して室温で20時間かきまぜた。溶媒を減圧留去して得られた油状物をTHF (15 ml) に溶解し、この溶液を4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン (1.53 g) とトリエチルアミン (1.21 g) のTHF溶液 (150 ml) 中に0°C に冷却しながら滴下して、0°Cで30分、室温で3時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取した。得られた固体とp-トルエンスルホン酸一水和物 (1.90 g) をトルエン (150 ml) に懸濁し、15時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、水と飽和重曹水を加えて、析出物をろ取し、乾燥して、題記化合物を得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を黄色粉末 (2.93 g, 収率91%) として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7.62(2H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, d, J=8.8Hz), 8.16(1H, dd, J=2.2 and 9.2Hz), 8.35(2H, d, J=8.8Hz), 8.50(1H, br s).

119b) 5-アミノ-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例119a) で得られた化合物 (1.50 g) をメタノール (70 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.17 g) を加えて、水素雰囲気下17時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して、題記化合物を灰色無晶形固体 (1.30 g, 収率96%) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 6.69(1H, dd, J=2.0 and 8.8Hz), 6.81(1H, m), 7.22(2H, d, J=9.6Hz), 7.46(1H, d, J=8.4Hz), 8.02(2H, dt, J=8.8 and 2.2Hz).

119c) 5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例119b) で得られた化合物 (0.70 g) と4-ジエチルアミノ安息香酸 (0.48g) をDMF (10 ml) に溶解し、0°C に冷却しながらシアノりん酸ジエチル (0.41g) のDMF溶液 (2 ml) を滴下して、0°Cで15分間かきまぜた。得られる混合液にトリエチルアミン (0.29 g) を加えて、室温で1時間かきまぜた。さらに4-ジメチルアミノピリジン (0.31 g) を加えて、室温で19時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水と酢酸エチルを加えて、析出物をろ取し、酢酸エチルから再結晶して、題記化合物を白色結晶 (0.50 g, 収率45%) として得た。

mp 217-219°C

元素分析値 C₂₅H₂₃N₄F₃O₂・H₂Oとして

計算値 (%) : C, 61.72; H, 5.18; N, 11.52

実測値 (%) : C, 61.88; H, 5.16; N, 11.57

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.14(6H, t, J=6.9Hz), 3.43(4H, q, J=7.0Hz), 6.72(2H, d, J=9.0Hz), 7.45-7.62(4H, m), 7.86(2H, d, J=9.0Hz), 8.14-8.31(3H, m), 9.82-9.90(1H, m).

【0218】参考例120

5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メチルチオフェニル)ベンズイミダゾール

120a) 2-(4-メチルチオフェニル)-5-ニトロベンズイミダゾール

4-メチルチオ安息香酸 (0.84 g) とDMF (1 滴) をTHF (10 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながら塩化オギザリル (0.48 ml) を滴下して、室温で14時間かきまぜた。溶媒を減圧留去して得られた固体をTHF (5 ml) に溶解し、この溶液を4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン (0.77 g) とトリエチルアミン (0.61 g) のTHF溶液 (100 ml) 中に0°Cに冷却しながら滴下して、0°Cで1時間、室温で4時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取した。得られた固体とp-トルエンスルホン酸一水和物 (0.95 g) をトルエン (100 ml) に懸濁し、30時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、水と飽和重曹水を加えて、析出物をろ取し、乾燥して、題記化合物を得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を黄色粉末 (1.02 g, 収率71%) として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.58(3H, s), 7.48(2H, d, J=8.6Hz), 7.75(1H, d, J=8.8Hz), 8.11-8.18(3H, m), 8.46(1H, br s).

120b) 5-アミノ-2-(4-メチルチオフェニル)ベンズイミダゾール

参考例120a) で得られた化合物 (0.50 g) と塩化第一すず二水和物 (1.98 g) をエタノール (50 ml) に溶解し、65°Cで3時間かきまぜた。飽和重曹水を加えてpH8に調整した後、セライトろ過し、溶媒を減圧留去した。水と酢酸エチルを加えて、有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、褐色無晶形固体 (0.50 g, 定量的) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.53(3H, s), 4.94(2H, br s), 6.52(1H, d, J=8.4Hz), 6.64(1H, s), 7.27(1H, d, J=7.6Hz), 7.36(2H, d, J=8.4Hz), 7.99(2H, d, J=8.4Hz), 12.21(1H, br s).

【0219】120c) 5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メチルチオフェニル)ベンズイミダゾール

参考例120b) で得られた化合物 (0.45 g) と4-ジエチルアミノ安息香酸 (0.36g) をDMF (15 ml) に溶解し、0°C に冷却しながらシアノりん酸ジエチル (0.30g) のDMF溶液 (2 ml) を滴下して、0°Cで15分間かきまぜた。得ら

れる混合液にトリエチルアミン (0.21 g) を加えて、室温で1時間かきまぜた。さらに4-ジメチルアミノピリジン (0.23 g) を加えて、室温で48時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水を加えて析出物をろ取し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を白色粉末 (0.42 g, 収率55%) として得た。

mp 148-152°C

元素分析値 $C_{25}H_{26}N_4O_5 \cdot 0.3H_2O$ として

計算値 (%) : C, 68.87; H, 6.15; N, 12.85

実測値 (%) : C, 68.73; H, 6.12; N, 12.60

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.14 (6H, t, $J=7.1$ Hz), 2.55 (3H, s), 3.42 (4H, q, $J=6.8$ Hz), 6.73 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.41 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.43-7.54 (2H, m), 7.86 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 8.08 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.20 (1H, m), 9.83 (1H, br s), 12.72 (1H, br s)。

【0220】参考例121

5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メチルスルフェニルフェニル)ベンズイミダゾール

参考例120c) で得られた化合物 (0.12 g) をクロロホルム (20 ml) に懸濁し、0°Cに冷却しながらm-クロロ過安息香酸 (0.10 g) のクロロホルム溶液 (2 ml) を滴下して、室温で1時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と酢酸エチルを加えて、有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を淡褐色粉末 (0.06 g, 収率48%) として得た。

mp 157-158°C

元素分析値 $C_{25}H_{26}N_4O_2S \cdot 1.0H_2O$ として

計算値 (%) : C, 64.63; H, 6.07; N, 12.06

実測値 (%) : C, 64.94; H, 5.83; N, 11.74

1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.14 (6H, t, $J=6.9$ Hz), 2.62 (3H, s), 3.34 (4H, q, $J=6.9$ Hz), 6.54 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.38-7.56 (3H, m), 7.77 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.08 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.18-8.25 (1H, m), 8.55 (1H, s)。

【0221】参考例122

2-(1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)-5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

122a) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジンカルボン酸

イソニペコチン酸 (6.46 g) を4M 水酸化ナトリウム水溶液 (12.5 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながら塩化ベンジルオキシカルボニル (9.38 g) と4M 水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml) を反応溶液が酸性にならないように

加えて、0°Cで2時間、室温で1時間かきまぜた。反応液をエーテルで洗浄後、水層を氷冷しながら5N 塩酸をpH2-3になるように加えた後、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、無色油状 (12.87 g, 収率98%) として得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.59-1.77 (2H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 2.47-2.58 (1H, m), 2.89-3.02 (2H, m), 4.07-4.14 (2H, m), 5.13 (2H, br s), 7.35 (5H, br s)。

10 122b) 2-(1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)-5-ニトロベンズイミダゾール

参考例122a) で得られた化合物 (2.63 g)、DMF (1滴) をトルエン (30 ml) に溶解し、塩化チオニル (0.77 ml) を加えて、60°Cで2時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、THF (10 ml) に溶解し、溶媒を減圧留去して得られた固体をTHF (10 ml) に溶解し、この溶液を4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン (1.53 g) とトリエチルアミン (1.21 g) のTHF溶液 (100 ml) 中に0°Cに冷却しながら滴下して、0°Cで2時間、室温で2時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水、水を加えて、析出物をろ取した。得られた固体とp-トルエンスルホン酸一水和物 (0.38 g) をトルエン (150 ml) に懸濁し、15時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水、水、酢酸エチルを加えて、析出物をろ別後、有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を黄色無晶形固体 (1.43 g, 収率38%) として得た。

30 1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.75-2.18 (4H, m), 2.97-3.24 (3H, m), 4.31-4.38 (2H, m), 5.17 (2H, s), 7.35 (5H, m), 7.45 (1/2 H, d, $J=8.8$ Hz), 7.76 (1/2 H, d, $J=9.2$ Hz), 8.19 (1H, dd, $J=2.2$ and 9.0 Hz), 8.36 (1/2 H, d, $J=2.2$ Hz), 8.63 (1/2 H, d, $J=2.2$ Hz), 9.84 (1/2 H, br s), 10.10 (1/2 H, br s)。

【0222】122c) 5-アミノ-2-(1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)ベンズイミダゾール

参考例122b) で得られた化合物 (0.38 g) をメタノール (30 ml) に溶解し、臭化ニッケル (44 mg) を加えてから水素化ほう素ナトリウム (0.19 g) を加えて、室温で3時間かきまぜた。セライトろ過し、溶媒を減圧留去し、水、酢酸エチル、1N 塩酸を加えて中和してから有機層を抽出し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、題記化合物を黒色無晶形固体 (0.33 g, 収率95%) として得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.71-1.92 (2H, m), 2.05-2.11 (2H, m), 2.91-3.03 (3H, m), 3.60 (2H, br s), 4.26-4.32 (2H, m), 5.15 (2H, s), 6.64 (1H, dd, $J=2.2$ and 8.6 Hz), 6.79 (1H, br s), 7.33-7.38 (6H, m)。

122d) 2-(1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)-5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

50 参考例122c) で得られた化合物 (0.33 g) と4-ジエチル

アミノ安息香酸 (0.19g) をDMF (10 ml) に溶解し、0°C に冷却しながらシアノリン酸ジエチル (0.16g) のDMF溶液 (2 ml) を滴下して、0°Cで15分間かきまぜた。得られる混合液にトリエチルアミン (0.11 g) を加えて、室温で1時間かきまぜた。さらに4-ジメチルアミノピリジン (0.12 g) を加えて、室温で65時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水と酢酸エチルを加えて、有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を褐色無晶形固体 (0.34 g, 収率69%) として得た。

元素分析値 $C_{31}H_{35}N_5O_3 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%) : C, 69.64; H, 6.79; N, 13.10

実測値 (%) : C, 69.83; H, 6.68; N, 12.84

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.26 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 1.67-1.97 (4H, m), 2.89-2.96 (3H, m), 3.41 (4H, q, $J=7.0$ Hz), 4.20 (2H, m), 5.10 (2H, s), 6.78 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.90-7.00 (1H, br s), 7.33 (5H, m), 7.50-7.60 (1H, br s), 7.80 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.93 (1H, m), 10.80 (1H, br s).

【0223】参考例123

5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-ジエチルアミノフェニル)ベンズイミダゾール

123a) 2-(4-ジエチルアミノフェニル)-5-ニトロベンズイミダゾール

4-ジエチルアミノ安息香酸 (3.86 g) とDMF (1滴) を塩化チオニル (3 ml) に溶解し、室温で16時間かきまぜた。溶媒を減圧留去して得られた残留物を4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン (3.06 g) とトリエチルアミン (4.45 g) のTHF溶液 (150 ml) 中に0°Cに冷却しながら加えて、0°Cで30分間、室温で15時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取した。得られた固体とp-トルエンスルホン酸一水和物 (7.60 g) をトルエン (200 ml) に懸濁し、20時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、水と飽和重曹水を加えて、析出物をろ取し、乾燥して得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を橙色粉末 (4.87 g, 収率78%) として得た。

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.15 (6H, t, $J=6.8$ Hz), 3.44 (4H, q, $J=6.9$ Hz), 6.82 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.50 (1H, br s), 8.01 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J=2.4$ and 9.0 Hz), 8.40 (1H, br s).

123b) 5-アミノ-2-(4-ジエチルアミノフェニル)ベンズイミダゾール

参考例123aで得た化合物 (2.87 g) をDMF (100 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.33 g) を加えて、水素雰囲気下20時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去し、水と酢酸エチルを加えて、不溶物を除去し、有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、題記化合物を黄橙色粉末

(2.15 g, 収率83%) として得た。

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.13 (6H, t, $J=6.9$ Hz), 3.39 (4H, q, $J=7.0$ Hz), 4.80 (2H, br s), 6.45 (1H, dd, $J=1.8$ and 8.8 Hz), 6.63 (1H, br s), 6.73 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 11.85 (1H, br s).

【0224】123c) 5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-ジエチルアミノフェニル)ベンズイミダゾール

参考例123bで得た化合物 (0.28 g) と4-ジエチルアミノ安息香酸 (0.20 g) をDMF (10 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながらシアノリン酸ジエチル (0.17 g) のDMF溶液 (2 ml) を滴下して、0°Cで15分間かきまぜた。得られる混合液にトリエチルアミン (0.12 g) を加えて、室温で1時間かきまぜた。さらに4-ジメチルアミノピリジン (0.13 g) を加えて、室温で36時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水を加えて、析出物をろ取し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチルから再結晶して、題記化合物を白色粉末 (0.21 g, 収率46%) として得た。

20 mp 197-200°C

元素分析値 $C_{28}H_{33}N_5O \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%) : C, 72.38; H, 7.38; N, 15.07

実測値 (%) : C, 72.37; H, 7.44; N, 15.04

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.14 (12H, t, $J=6.7$ Hz), 3.42 (8H, q, $J=7.0$ Hz), 6.72 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 6.77 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.44 (2H, m), 7.86 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.93 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.11 (1H, m), 9.80 (1H, br s), 12.37 (1H, br s).

【0225】参考例124

5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-ピペリジル)ベンズイミダゾール

参考例122d) で得られた化合物 (1.27 g) をメタノール (50 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.20 g) を加えて、水素雰囲気下64時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して、題記化合物を淡黄色無晶形固体 (0.62 g, 収率65%) として得た。

mp 156-160°C

元素分析値 $C_{23}H_{29}N_5O_3 \cdot 0.3H_2O$ として

計算値 (%) : C, 69.60; H, 7.52; N, 17.64

実測値 (%) : C, 69.84; H, 7.45; N, 17.60

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.20 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 1.72-1.99 (4H, m), 2.61-2.73 (2H, m), 2.89-3.02 (1H, m), 3.10-3.16 (2H, m), 3.45 (4H, q, $J=7.0$ Hz), 6.68 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.08 (1H, br s), 7.53 (1H, m), 7.82 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.00 (1H, s), 8.26 (1H, br s).

【0226】参考例125

2-(1-ベンジル-4-ピペリジノ)-5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

参考例124) で得られた化合物 (0.25 g) をDMF (3 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.10 g) を加えて、60°Cで20

50

分間かきまぜた。室温まで放冷後、臭化ベンジル (0.08 ml) を加えて、室温で36時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水を加えて、析出物をろ取し、乾燥して、題記化合物を白色粉末 (0.23 g, 収率76%) として得た。

mp 130-133°C

元素分析値 $C_{30}H_{35}N_5O \cdot 0.2H_2O$ として

計算値 (%) : C, 74.26; H, 7.35; N, 14.43

実測値 (%) : C, 74.43; H, 7.14; N, 14.50

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.21 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 1.84-2.13 (6H, m), 2.85-2.96 (3H, m), 3.43 (4H, q, $J=7.0$ Hz), 3.51 (2H, s), 6.68 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.26-7.32 (6H, m), 7.52 (1H, br s), 7.79 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.89 (1H, br s).

【0227】参考例126

2-(1-アセチル-4-ピペリジノ)-5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

参考例124)で得られた化合物 (0.25 g) をTHF (50 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながらトリエチルアミン (0.14 g) と無水酢酸 (0.09 ml) を加えて、室温で60時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水と飽和重曹水を加えて、析出物をろ取し、乾燥して、題記化合物を白色粉末 (0.27 g, 収率98%) として得た。

mp 160-164°C

元素分析値 $C_{25}H_{31}N_5O_2 \cdot 0.3H_2O$ として

計算値 (%) : C, 68.41; H, 7.26; N, 15.95

実測値 (%) : C, 68.59; H, 7.58; N, 15.90

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.20 (6H, t, $J=7.1$ Hz), 1.70-2.10 (4H, m), 2.03 (3H, s), 2.60-2.71 (1H, m), 3.04-3.16 (2H, m), 3.42 (4H, q, $J=7.0$ Hz), 3.80-3.87 (1H, m), 4.54-4.61 (1H, m), 6.68 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.07 (1H, br s), 7.49 (1H, br s), 7.81 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.03 (1H, s), 8.22 (1H, br s).

【0228】参考例127

4-[N-[2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール-5-イル]カルバモイル安息香酸

参考例87で得た4-[N-[2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール-5-イル]カルバモイル]安息香酸メチル (3.31g) と1N水酸化ナトリウム (16ml) のメタノール (100ml) 溶液を9時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水を加え、1N塩酸 (16ml) で中和した。析出物をろ取し、水洗し、乾燥して題記化合物を褐色固体 (3.2g, 収率91%) を得た。

mp > 300°C

元素分析値 $C_{22}H_{17}N_3O_4 \cdot 2.2H_2O$ として

計算値 (%) : C, 61.88; H, 5.05; N, 9.84

実測値 (%) : C, 61.95; H, 4.80; N, 9.88

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 3.85 (3H, s), 7.11 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.53 (2H, m), 8.04-8.18 (7H, m), 10.38 (1H, s).

【0229】参考例128

5-[4-(N,N-ジエチルアミノ)カルバモイルベンゾイル]アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例127で得た化合物 (0.58g) とジエチルアミン (0.

18ml) のDMF (5ml) 溶液へ氷冷下シアノりん酸ジエチル (0.26ml) を加え、15分間かきまぜた後、トリエチルアミン (0.24ml) と4-ジメチルアミノピリジン (0.21g) を加えた。反応液を室温でさらに23時間かきまぜた後、水を加えて、析出物をろ取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、THFから再結晶して題記化合物を無色針状晶 (0.34g, 収率51%) として得た。

mp 251-252 °C

元素分析値 $C_{26}H_{26}N_4O_3$ として

計算値 (%) : C, 70.57; H, 5.92; N, 12.66

実測値 (%) : C, 70.30; H, 5.93; N, 12.44

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.11 (6H, m), 3.18-3.21 (2H, m), 3.44-3.49 (2H, m), 3.85 (3H, s), 7.11 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.40-7.60 (4H, m), 8.02-8.19 (5H, m), 10.36 (1H, br).

【0230】参考例129

2,2-ジメチル-4-[N'-[2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール-5-イル]カルバモイル]ベンズヒドラジ
ド

参考例127で得た化合物 (0.58g) と1,1-ジメチルヒドラジン (0.13ml) のDMF (5ml) 溶液へ氷冷下シアノりん酸ジエチル (0.26ml) を加え、15分間かきまぜた後、トリエチルアミン (0.24ml) と4-ジメチルアミノピリジン (0.21g) を加えた。反応液を室温でさらに3日間かきまぜた後、水を加えて、析出物をろ取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、メタノール-酢酸エチルから再結晶して、題記化合物を無色針状晶 (0.41g, 収率63%) として得た。

mp > 300 °C

元素分析値 $C_{24}H_{23}N_5O_3 \cdot 0.3H_2O$ として

計算値 (%) : C, 66.29; H, 5.47; N, 16.10

実測値 (%) : C, 66.24; H, 5.35; N, 16.07

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 2.63 (6H, s), 3.85 (3H, s), 7.11 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.46 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.92 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.04-8.21 (5H, m), 9.58 (1H, s), 10.32-10.39 (1H, m).

【0231】参考例130

5-(4-アミノベンジル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール三塩酸塩

130a) 1-tert-ブトキシカルボニル-2-(4-メトキシフェニル)-5-ニトロベンズイミダゾールおよび1-tert-ブトキシカルボニル-2-(4-メトキシフェニル)-6-ニトロベンズイミダゾール

参考例75a)で得た2-(4-メトキシフェニル)-5-ニトロベンズイミダゾール (3.67g) のTHF (100ml) 溶液へ二炭酸ジ-tert-ブチル (6.86g) と4-ジメチルアミノピリジン (20mg) を加え、室温で3時間、さらに60°Cで4時間かきまぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に酢酸エチルと水を加えて、

有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。第一画分より1-tert-ブトキシカルボニル-2-(4-メトキシフェニル)-5-ニトロベンズイミダゾールを黄色結晶 (2.34 g, 収率47%) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.54 (9H, s), 3.89 (3H, s), 7.02 (2H, d, J=9.2 and 2.2Hz), 7.66 (2H, dt, J=2.2 and 8.8Hz), 7.82 (1H, d, J=8.8Hz), 8.30 (1H, dd, J=2.2 and 8.8Hz), 8.95 (1H, d, J=2.6Hz).

また、第二画分より1-tert-ブトキシカルボニル-2-(4-メトキシフェニル)-6-ニトロベンズイミダゾールを無色結晶 (1.72g, 収率34%) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (9H, s), 3.89 (3H, s), 7.02 (2H, d, J=8.8 and 2.2Hz), 7.62 (2H, dt, J=2.0 and 8.8Hz), 8.11 (1H, d, J=9.2Hz), 8.29 (1H, dd, J=2.2 and 8.8Hz), 8.63 (1H, d, J=2.2Hz)

130b) 5-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例130a) で得た1-tert-ブトキシカルボニル-2-(4-メトキシフェニル)-5-ニトロベンズイミダゾール (1.0g) の酢酸エチル (30ml) -メタノール (30ml) 混合溶液へ10%パラジウム炭素 (150mg) を加えて、水素雰囲気下5時間かけて接触還元した。触媒をろ去し、溶媒を減圧留去して、題記化合物を黄褐色無晶形固体 (0.91g, 収率99%) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (9H, s), 3.81 (2H, brs), 3.86 (3H, s), 6.74 (1H, dd, J=2.2 and 8.6Hz), 6.96 (2H, dt, J=9.2 and 2.2Hz), 7.35 (1H, d, J=2.2Hz), 7.50-7.57 (3H, m).

【0232】130c) 1-tert-ブトキシカルボニル-2-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ニトロベンジル)アミノベンズイミダゾール

参考例130b) で得た化合物 (700mg)、塩化4-ニトロベンジル (354mg) とトリエチルアミン (1.06g) の酢酸エチル (20ml) 溶液を90℃で3日間かきまぜた。反応液へ水と飽和重層水を加えて、有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得た油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、題記化合物を黄色粉末 (110mg, 収率11%) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.35 (9H, s), 3.86 (3H, s), 4.40 (1H, brs), 4.57 (2H, s), 6.68 (1H, dd, J=2.2 and 8.8Hz), 6.95 (2H, dt, J=8.8 and 2.2Hz), 7.22 (1H, d, J=2.0Hz), 7.50-7.60 (5H, m), 8.21 (2H, d, J=8.8Hz).

130d) 5-(4-アミノベンジル)アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例130c) で得た化合物 (100mg) のエタノール (20ml) -THF (15ml) 混合溶液に臭化第二ニッケル (10mg) を加えて、0℃に冷却しながら水素化ほう素ナトリウム (246mg)

を加えて0℃で30分間、さらに室温で15時間かきまぜた。触媒をセライトろ去し、ろ液を減圧濃縮し、水と酢酸エチルを加えて、有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、題記化合物を黄色粉末 (100mg, 定量的) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (9H, s), 3.65 (2H, brs), 3.85 (3H, s), 4.26 (2H, s), 6.66-6.71 (3H, m), 6.95 (2H, d, J=8.8Hz), 7.19 (2H, d, J=8.0Hz), 7.26-7.28 (2H, m), 7.50-7.57 (2H, m).

130e) 5-(4-アミノベンジル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例130d) で得た化合物 (100mg) を4N塩化水素の酢酸エチル溶液 (4ml) に溶解し、室温で4時間かきまぜた。析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄して、題記化合物を黄色粉末 (95mg) として得た。

mp 207-210 °C

元素分析値 C₂₁H₂₀N₄O·3HCl·1.8H₂Oとして

計算値 (%) : C, 51.88; H, 5.51; N, 11.52

実測値 (%) : C, 51.98; H, 5.42; N, 11.40

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.88 (3H, s), 4.41 (2H, s), 6.63 (1H, d, J=1.8Hz), 6.96 (1H, dd, J=2.0 and 8.8Hz), 7.23 (2H, d, J=9.2Hz), 7.35 (2H, d, J=8.4Hz), 7.50 (2H, d, J=8.8Hz), 7.34-7.53 (1H, m), 8.20 (2H, d, J=8.8Hz).

【0233】参考例131

5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(5-ベンゾフリール)ベンズイミダゾール

131a) ベンゾフラン-5-カルボン酸

参考例117b) で得た化合物 (0.85 g)、N-ブromoこはく酸イミド (0.92 g) および2,2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (0.09 g) をベンゼン (70 ml) に懸濁し、10時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、水を加えて、70℃で10分間かきまぜた後、放冷して析出物をろ取し、乾燥して、題記化合物を白色粉末 (0.67 g, 収率79%) として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.09 (1H, dd, J=0.8 and 2.2Hz), 7.69 (1H, t, J=8.6Hz), 7.94 (1H, dd, J=1.7 and 8.7Hz), 8.11 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.31 (1H, d, J=1.4Hz).

131b) 2-(5-ベンゾフリール)-5-ニトロベンズイミダゾール

参考例131a) で得た化合物 (0.67 g) とDMF (1滴) をTHF (30 ml) に溶解し、塩化オギザリル (0.40 ml) を滴下して、室温で13時間かきまぜた。溶媒を減圧留去して得られた残留物をTHF (5 ml) に溶解し、この溶液を4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン (0.63 g) とトリエチルアミン (0.50 g) のTHF溶液 (70 ml) 中に0℃に冷却しながら滴下して、0℃で30分間、室温で4時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取した。得られた固体とp-トルエンスルホン酸一水和物 (0.79 g) をトルエン (80 ml) に懸濁し、24時

間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、水と飽和重曹水を加えて、析出物をろ取し、乾燥して得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を黄色粉末(0.93 g, 収率81%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.15(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 7.72(1/2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.82(3/2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.12-8.23(2H, m), 8.38(1/2H, m), 8.55(3/2H, m).

【0234】131c) 5-アミノ-2-(5-ベンゾフリール)ベンズイミダゾール

参考例131bで得た化合物(0.30 g)をメタノール(20 ml)-酢酸エチル(20 ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(0.04 g)を加えて、水素雰囲気下13時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して、題記化合物を黒色無晶形固体(0.26 g, 収率99%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 6.70(1H, dd, $J=2.0$ and 8.6Hz), 6.83(1H, m), 6.88(1H, m), 7.49(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.59(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.94(1H, dd, $J=1.8$ and 8.8Hz), 8.24(1H, m).

131d) 2-(5-ベンゾフリール)-5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

参考例131cで得た化合物(0.67 g)と4-ジエチルアミノ安息香酸(0.22 g)をDMF(10 ml)に溶解し、0°Cに冷却しながらシアノリン酸ジエチル(0.18 g)のDMF溶液(2 ml)を滴下して、0°Cで15分かきまぜた。得られる混合液にトリエチルアミン(0.13 g, 1.3 mmol)を加えて、室温で1時間かきまぜた。さらに4-ジメチルアミノピリジン(0.14 g)を加えて、室温で17時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水と酢酸エチルを加えて、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を黄色無晶形固体(0.16g, 収率35%)として得た。

mp 155-160°C.

元素分析値C₂₆H₂₄N₄O₂·0.8H₂Oとして

計算値(%) : C, 71.15; H, 5.88; N, 12.76

実測値(%) : C, 71.11; H, 5.87; N, 12.50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.18(6H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.48(4H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.51(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 6.60(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.04(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.38(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.80(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.99(1H, dd, $J=2.0$ and 8.6Hz), 8.05(1H, s), 8.22(1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 8.48(1H, br s).

【0235】参考例132

2-(2-クロロ-5-ピリジル)-5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

132a) 2-(2-クロロ-5-ピリジル)-5-ニトロベンズイミダゾール

6-クロロニコチン酸(4.73 g)をクロロホルム(70 ml)に懸濁し、塩化チオニル(2.63 ml)を加えて、5時間

加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残留物をDMF(20 ml)に溶解し、この溶液を4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン(4.59 g)とトリエチルアミン(7.29 g)のDMF溶液(100 ml)中に0°Cに冷却しながら滴下して、室温で13時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取した。得られた固体とp-トルエンスルホン酸一水和物(5.71 g)をトルエン(200 ml)に懸濁し、24時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、水と飽和重曹水を加えて、析出物をろ取し、乾燥して得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を橙色粉末(2.29 g, 収率28%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.80(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 8.18(1H, dd, $J=2.2$ and 9.0Hz), 8.54(1H, br s), 8.59(1H, dd, $J=2.6$ and 8.4Hz), 9.21(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

132b) 5-アミノ-2-(2-クロロ-5-ピリジル)ベンズイミダゾール

参考例132aで得た化合物(0.50 g)をメタノール(30 ml)に溶解し、臭化第二ニッケル(0.04 g)と水素化ほう素ナトリウム(0.53 g)を加えて、室温で1時間かきまぜた。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して、1N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、題記化合物を褐色粉末(0.38 g, 収率85%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.58(1H, dd, $J=2.0$ and 8.6Hz), 6.71(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.67(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.43(1H, dd, $J=2.5$ and 8.3Hz), 9.05(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$).

【0236】132c) 2-(2-クロロ-5-ピリジル)-5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノベンズイミダゾール

参考例132bで得た化合物(0.30 g)と4-ジエチルアミノ安息香酸(0.25 g)をDMF(15 ml)に溶解し、0°Cに冷却しながらシアノリン酸ジエチル(0.21 g)のDMF溶液(2 ml)を滴下して、0°Cで15分かきまぜた。得られる混合液にトリエチルアミン(0.15 g)を加えて室温で61時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水と酢酸エチルを加えて、有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、題記化合物を黄色粉末(0.07 g, 収率14%)として得た。

mp 151-155°C

元素分析値 C₂₃H₂₂N₅ClO·0.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 64.41; H, 5.40; N, 16.33

実測値(%) : C, 64.30; H, 5.50; N, 16.29

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.17(6H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.36(4H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 6.56(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.98-7.03(1H, m), 7.14(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.51-7.59(1H, m), 7.70(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$)

z), 8.10 (1H, s), 8.20 (1H, dd, J=2.3 and 8.4Hz), 8.31-8.37 (1H, m), 9.00 (1H, d, J=2.2 Hz).

【0237】参考例133

5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(3-チエニール)ベンズイミダゾール

133a) 5-ニトロ-2-(3-チエニール)ベンズイミダゾール
3-チオフェンカルボン酸 (1.28 g) とDMF (1滴) をTHF (20 ml) に溶解し、塩化オギザリル (0.96 ml) を滴下して、室温で14時間かきまぜた。溶媒を減圧留去して得られた残留物をTHF (15 ml) に溶解し、この溶液を4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン (1.53 g) とトリエチルアミン (1.21 g) のTHF溶液 (100 ml) 中に0°Cに冷却しながら滴下して、0°Cで30分間、室温で4時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取した。得られた残留物とp-トルエンスルホン酸一水和物 (1.90 g) をトルエン (150 ml) に懸濁し、15時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、水と飽和重曹水を加えて、析出物をろ取し、乾燥して得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を橙色粉末 (2.30 g, 収率94%) として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7.73-7.85 (2H, m), 8.13 (1H, dd, J=2.2 and 8.8Hz), 8.40 (1H, dd, J=2.6 and 1.6Hz), 8.46 (1H, br s).

133b) 5-アミノ-2-(3-チエニール)ベンズイミダゾール
参考例133aで得た化合物 (1.00 g) をメタノール (100 ml) に溶解し、10 %パラジウム炭素 (0.15 g) を加えて、水素雰囲気下13時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して、題記化合物を黒色粉末 (0.76 g, 収率86%) として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 4.70 (1/2H, br s), 4.93 (3/2H, br s), 6.50 (3/4H, dd, J=2.2 and 8.4Hz), 6.55 (1/4H, dd, J=2.2 and 8.4Hz), 6.63 (3/4H, dd, J=1.8Hz), 6.76 (1/4H, d, J=1.8Hz), 7.16 (1/4H, dd, J=8.4Hz), 7.26 (3/4H, d, J=8.4Hz), 7.63-7.72 (2H, m), 8.03 (3/4H, m), 8.10 (1/4H, m), 12.15 (3/4H, br s), 12.30 (1/4H, br s).

【0238】133c) 5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(3-チエニール)ベンズイミダゾール

参考例133bで得た化合物 (0.43 g) と4-ジエチルアミノ安息香酸 (0.41 g) をDMF (15 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながらシアノリン酸ジエチル (0.34 g) のDMF溶液 (2 ml) を滴下して、0°Cで15分間かきまぜた。得られる混合液にトリエチルアミン (0.24 g) を加えて、室温で1時間かきまぜた。さらに4-ジメチルアミノピリジン (0.26 g) を加えて、室温で86時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水と酢酸エチルを加えて、有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、題記化合物を白色粉末 (0.25

g, 収率32%) として得た。

mp 258-260°C

元素分析値 C₂₂H₂₂N₄O₅·0.5C₄H₈O₂·0.1H₂Oとして

計算値 (%) : C, 66.06; H, 6.05; N, 12.84

実測値 (%) : C, 66.14; H, 6.14; N, 12.94

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.19 (6H, t, J=6.8Hz), 3.41 (4H, q, J=7.2Hz), 6.64 (2H, d, J=9.0Hz), 7.05 (1H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.53 (1H, d, J=9.0Hz), 7.65 (1H, dd, J=1.3 and 5.1Hz), 7.80 (2H, d, J=9.0Hz), 8.12 (1H, s), 8.20 (1H, m).

【0239】参考例134

5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(3-フリル)ベンズイミダゾール

134a) 2-(3-フリル)-5-ニトロベンズイミダゾール
3-フランカルボン酸 (1.12 g) とDMF (1滴) をTHF (20 ml) に溶解し、塩化オギザリル (0.96 ml) を滴下して、室温で15時間かきまぜた。溶媒を減圧留去して得られた残留物をTHF (10 ml) に溶解し、この溶液を4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン (1.53 g) とトリエチルアミン (1.21 g) のTHF溶液 (100 ml) 中に0°Cに冷却しながら滴下して、0°Cで30分間、室温で17時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、飽和重曹水と水を加えて、析出物をろ取した。得られた固体とp-トルエンスルホン酸一水和物 (1.90 g) をトルエン (150 ml) に懸濁し、15時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、水と飽和重曹水を加えて、析出物をろ取し、乾燥して得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、題記化合物を橙色結晶 (0.56 g, 収率25%) として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7.13 (1H, dd, J=0.7 and 1.8Hz), 7.73 (1H, d, J=9.2Hz), 7.92 (1H, t, J=1.7Hz), 8.13 (1H, dd, J=2.2 and 8.8Hz), 8.44 (1H, d, J=1.8Hz), 8.51 (1H, m).

134b) 5-アミノ-2-(3-フリル)ベンズイミダゾール

参考例134aで得た化合物 (0.46 g) をメタノール (30 ml) に溶解し、10 %パラジウム炭素 (0.05 g) を加えて、水素雰囲気下2時間かけて接触還元を行った。セライトろ過によって触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して、題記化合物を黒色粉末 (0.38 g, 収率95%) として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6.68 (1H, dd, J=2.2 and 8.4Hz), 6.83 (1H, m), 6.91 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.51 (1H, t, J=2.0Hz), 8.05 (1H, s).

【0240】134c) 5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(3-フリル)ベンズイミダゾール

参考例134bで得た化合物 (0.30 g) と4-ジエチルアミノ安息香酸 (0.31 g) をDMF (15 ml) に溶解し、0°Cに冷却しながらシアノリン酸ジエチル (0.26 g) のDMF溶液 (2 ml) を滴下して、0°Cで15分間かきまぜた。得られる混合液にトリエチルアミン (0.18 g) を加えて、室温で1時間かきまぜた。さらに4-ジメチルアミノピリジン

(0.19 g) を加えて、室温で61時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、水と酢酸エチルを加えて、有機層を分取し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、題記化合物を白色粉末(0.37 g, 収率66%)として得た。

mp 167-169°C

元素分析値 $C_{22}H_{22}N_4O_2 \cdot 0.4 C_4H_8O_2$ として

計算値(%) : C, 69.19; H, 6.20; N, 13.68

実測値(%) : C, 68.89; H, 6.42; N, 13.37

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.19(6H, t, $J=7.2$ Hz), 3.40(4H, q, $J=7.2$ Hz), 6.64(2H, d, $J=9.2$ Hz), 6.87(1H, m), 7.08(1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.36(1H, t, $J=1.7$ Hz), 7.48(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.81(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.99(1H, s), 8.07(1H, br s), 8.18(1H, s).

【0241】参考例135

5-[3-(4-ジエチルアミノフェニル)アクリロイル]アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

135a) 3-(4-ジエチルアミノフェニル)アクリル酸エチル

ジエチルホスホノ酢酸エチル (7.40 g) のTHF (70 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0°Cで60%油性水素化ナトリウム (1.32 g) を加えて30分間かきまぜた。ついで、4-ジエチルアミノベンズアルデヒド (5.32 g) のTHF (40 ml) 溶液を0°Cで滴下し、0°Cで30分間、室温で15時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、残留物に1N塩酸を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、題記化合物を黄色油状物 (7.52 g, 定量的) として得た。

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.18(6H, t, $J=7.2$ Hz), 1.32(3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.39(4H, q, $J=7.1$ Hz), 4.23(2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.19(1H, d, $J=15.8$ Hz), 6.62(2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.40(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.61(1H, d, $J=15.6$ Hz).

【0242】135b) 5-[3-(4-ジエチルアミノフェニル)アクリロイル]アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

参考例135a) で得た化合物 (1.00 g) と2N水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 ml) をエタノール (10 ml) に溶解し、室温で1時間、50-60°Cで2時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、残留物に1N塩酸 (8.0 ml) を加えて中和した。溶媒を減圧留去後、残留物をTHF (30 ml) に懸濁し、DMF (1滴) と塩化チオニル (0.32 ml) を加えて室温で12時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、残留物をTHF (30 ml) に懸濁した。得られる懸濁液を、参考例75b)

で得た5-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール (0.97 g) とトリエチルアミン (0.99 g) のTHF (50 ml)-DMF (50 ml) 溶液中に氷冷しながら加え、0°Cで30分間、室温で2時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、残留物に飽和重曹水を加え、析出物をろ取した。得られる固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチルから再結晶して、題記化合物を橙色粉末 (0.69 g, 収率39%) として得た。

mp 251-253°C

10 元素分析値 $C_{27}H_{28}N_4O_2 \cdot 0.2H_2O$ として

計算値(%) : C, 73.02; H, 6.45; N, 12.61

実測値(%) : C, 73.06; H, 6.57; N, 12.35

1H -NMR($DMSO-d_6 + CF_3COOH$) δ : 1.12(6H, t, $J=6.7$ Hz), 3.43(4H, q, $J=6.8$ Hz), 3.92(3H, s), 6.61(1H, d, $J=15.4$ Hz), 6.81-6.84(2H, m), 7.31(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.48-7.63(4H, m), 7.78(1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.16(2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.55(1H, d, $J=1.6$ Hz), 10.47(1H, br s).

【0243】参考例136

2-(4-ジエチルアミノフェニル)-5-(1-エチル-5-インドリル)カルボニルアミノベンズイミダゾール

136a) 1-エチルインドール-5-カルボン酸

インドール-5-カルボン酸 (4.20 g) のDMF (50 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0°Cで60%油性水素化ナトリウム (2.22 g) を加えて30分間かきまぜた。ついで、ヨウ化エチル (4.36 ml) を加えて室温で14時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、残留物に水と酢酸エチルを加えて、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、油状物を得た。また、水層に1N塩酸を加えて中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物を酢酸エチルで再結晶して、題記化合物を白色結晶 (2.27 g, 収率46%) として得た。再結晶の母液を減圧留去して得られる残留物を上記油状物と合わせ、得られる混合物を1N水酸化ナトリウム水溶液 (60 ml)、エタノール (60 ml) およびTHF (30 ml) の混合液に溶解し、室温で1時間、さらに10時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残留物に1N塩酸 (60 ml) を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、題記化合物を白色粉末 (2.37 g, 収率48%) として得た。題記化合物の合計収量は、4.64 g (収率94%) であった。

mp 182-183°C

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.50(3H, t, $J=7.1$ Hz), 4.21(2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.63(1H, dd, $J=0.7$ and 3.3 Hz), 7.20(1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.38(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.99(1H, d, $J=1.4$ and 8.8 Hz), 8.50(1H, m).

【0244】136b) 2-(4-ジエチルアミノフェニル)-5-(1-エチル-5-インドリル)カルボニルアミノベンズイミダゾール

50

参考例136a)で得た化合物 (0.40 g) と参考例123b)で得た化合物 (0.56 g) とをDMF (15 ml) に溶解した。得られる溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃でシアノリン酸ジエチル (0.34 g) を加えて、15分間かきまぜた後、トリエチルアミン (0.24 g) を加えて、室温で1時間かきまぜ、さらに4-ジメチルアミノピリジン (0.26 g) を加えて、室温で13時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、残留物に飽和重曹水と酢酸エチルを加え、不溶物を除去した後、有機層を分取した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-メタノールから再結晶して、題記化合物を橙色粉末 (0.61 g, 収率68 %) として得た。

元素分析値 $C_{28}H_{29}N_5O \cdot H_2O$ として

計算値 (%) : C, 71.62; H, 6.65; N, 14.91

実測値 (%) : C, 71.74; H, 6.62; N, 14.70

1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.15 (6H, t, J=6.8Hz), 1.40 (3H, t, J=7.0Hz), 3.42 (4H, q, J=6.8Hz), 4.27 (2H, q, J=7.2Hz), 6.60 (1H, d, J=2.8Hz), 6.79 (2H, d, J=9.2Hz), 7.44-7.61 (4H, m), 7.82 (1H, d, J=10.2Hz), 7.95 (2H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, s), 8.30 (1H, d, J=2.6Hz), 10.11 (1H, s).

【0245】参考例137

2-(4-ジエチルアミノフェニル)-5-(1-エチル-5-インドリル)カルボニルアミノベンズイミダゾール三塩酸塩

参考例136b)で得た化合物 (0.30 g) のエタノール (20 ml) 溶液に、28%エタノール性塩酸 (5 ml) を加え、室温で10分間かきまぜた。混合液を静置後、析出物をろ取して、題記化合物を黄色粉末 (0.28 g, 収率77 %) として得た。

元素分析値 $C_{28}H_{29}N_5O \cdot 3HCl \cdot 0.7H_2O$ として

計算値 (%) : C, 58.63; H, 5.87; N, 12.21

実測値 (%) : C, 58.89; H, 6.17; N, 12.02

1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 1.17 (6H, t, J=6.8Hz), 1.39 (3H, t, J=6.8Hz), 3.43-3.52 (4H, m), 4.28 (2H, q, J=7.0Hz), 6.62 (1H, d, J=3.2Hz), 6.94 (2H, d, J=9.2Hz), 7.54 (1H, d, J=3.2Hz), 7.62 (1H, d, J=8.8Hz), 7.69 (1H, d, J=8.8Hz), 7.82-7.90 (2H, m), 8.13 (2H, d, J=8.8Hz), 8.33 (1H, d, J=1.4Hz), 8.46 (1H, d, J=1.4Hz), 10.48 (1H, s).

【0246】参考例138

5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(1-エチル-5-インドリル)ベンズイミダゾール

138a) 2-(1-エチル-5-インドリル)-5-ニトロベンズイミダゾール

参考例136a)で得た化合物 (0.94 g) と4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン (0.76 g) のDMF (10 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃でシアノリン酸ジエチル (0.85 g) を加え、15分間かきまぜた。ついで、トリエチルアミン (0.60 g) を加え、室温で60時間かきまぜた。溶媒を減

圧留去後、残留物に水と飽和重曹水を加え、析出物をろ取した。得られる固体とパラトルエンスルホン酸一水和物 (0.94 g) とをトルエンに加え、6時間加熱還流した。析出物をろ取し、飽和重曹水に加えて析出物をろ取した。得られる固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を褐色アモルファス (1.07 g, 収率70 %) として得た。

1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 1.41 (3H, t, J=7.0Hz), 4.28 (2H, q, J=7.2Hz), 6.62 (1H, d, J=3.0Hz), 7.53 (1H, d, J=3.2Hz), 7.69 (2H, d, J=8.8Hz), 8.05 (1H, dd, J=1.9 and 8.5Hz), 8.11 (1H, dd, J=2.4 and 9.0Hz), 8.47 (1H, m).

138b) 5-アミノ-2-(1-エチル-5-インドリル)ベンズイミダゾール

参考例138a)で得た化合物 (0.66 g) をメタノール (100 ml) に懸濁した。得られる懸濁液に、第二臭化ニッケル (47 mg) と水素化ほう素ナトリウム (82 mg) を加えて、室温で16時間かきまぜた後、セライトろ過を行った。溶媒を減圧留去後、残留物に水と酢酸エチルを加え、有機層を分取した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を褐色アモルファス (0.27 g, 収率45 %) として得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.49 (3H, t, J=7.2Hz), 4.20 (2H, q, J=7.2Hz), 6.55 (1H, dd, J=0.6 and 2.6Hz), 6.66 (1H, dd, J=2.2 and 8.4Hz), 6.89 (1H, m), 7.17 (1H, d, J=3.2Hz), 7.41-7.49 (2H, m), 7.92 (1H, dd, J=1.6 and 8.8Hz), 8.21 (1H, m).

30 【0247】138c) 5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(1-エチル-5-インドリル)ベンズイミダゾール

参考例138b)で得た化合物 (0.26 g) と4-ジエチルアミノ安息香酸 (0.19 g) をDMF (20 ml) に溶解した。得られる溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃でシアノリン酸ジエチル (0.16 g) を加え、15分間かきまぜた。得られる混合液にトリエチルアミン (0.11 g) を加えて室温で1時間かきまぜた後、4-ジメチルアミノピリジン (0.12 g) を加えて室温で4日間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、残留物に水と飽和重曹水を加えて、析出物をろ取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、題記化合物を黄色粉末 (0.14 g, 収率33 %) として得た。

元素分析値 $C_{28}H_{29}N_5O \cdot 0.3H_2O$ として

計算値 (%) : C, 73.59; H, 6.53; N, 15.33

実測値 (%) : C, 73.70; H, 6.48; N, 15.09

1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 1.14 (6H, t, J=7.2Hz), 1.41 (3H, t, J=7.1Hz), 3.43 (4H, q, J=7.0Hz), 4.26 (2H, q, J=7.4Hz), 6.58 (1H, m), 6.72 (2H, d, J=9.2Hz), 7.40-7.56 (3H, m), 7.62 (1H, d, J=8.8Hz), 7.86 (2H, d, J=9.2Hz), 7.93-8.17 (2H, m), 8.36 (1H, m), 9.84 (1H, m), 1

2.80 (1H, m).

【0248】参考例139

5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-[4-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノフェニル]ベンズイミダゾール三塩酸塩

5-アミノ-2-(4-アミノフェニル)ベンズイミダゾール (0.40 g) と4-ジエチルアミノ安息香酸 (1.56 g) をDMF (20 ml) に溶解した。得られる溶液に、窒素雰囲気下、0°Cでシアノリン酸ジエチル (1.28 g) を加え、15分間かきまぜた。得られる混合液にトリエチルアミン (0.43 g) を加えて、室温で1時間かきまぜた後、4-ジメチルアミノピリジン (0.48 g) を加えて、室温で4日間、50°Cで2日間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、残留物に飽和重曹水を加えて、析出物をろ取した。得られる固体を塩化メチレン-メタノール (容積比: 5/1) 混合溶媒に懸濁し、不溶物をろ取した後、得られる固体を塩化メチレンと酢酸エチルで洗浄した。得られる淡黄色粉末をエタノールに加熱溶解し、28%エタノール性塩酸 (10 ml) を加えて、室温で10分かきまぜた。得られる混合液を静置後、析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄して、題記化合物を黄色粉末 (0.54 g, 収率53%) として得た。

元素分析値 $C_{35}H_{38}N_6O_2 \cdot 3HCl \cdot H_2O$ として

計算値 (%) : C, 59.87; H, 6.17; N, 11.97

実測値 (%) : C, 59.61; H, 6.31; N, 11.93

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.14 (12H, t, $J=6.7$ Hz), 3.46 (8H, q, $J=7.2$ Hz), 6.84 (4H, m), 7.77 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.88-7.95 (5H, m), 8.14 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.29 (2H, d, $J=9.6$ Hz), 8.51 (1H, s), 10.29-10.38 (2H, m).

【0249】参考例140

5-(4-ジメチルアミノベンゾイル)アミノ-2-[4-(4-ジメチルアミノベンゾイル)アミノフェニル]ベンズイミダゾール三塩酸塩

5-アミノ-2-(4-アミノフェニル)-1- α -ブトキシカルボニルベンズイミダゾール (0.70 g) と4-ジメチルアミノ安息香酸 (1.43 g) をDMF (10 ml) に溶解した。得られる溶液に、アルゴン雰囲気下、0°Cでシアノリン酸ジエチル (1.41 g) を加え、15分かきまぜた。得られる混合液に、トリエチルアミン (1.05 g) を加えて、室温で1時間かきまぜた後、4-ジメチルアミノピリジン (1.05 g) を加えて、50°Cで40分かきまぜた。溶媒を減圧留去後、残留物に水と飽和重曹水を加えて、析出物をろ取した。得られる固体を水、飽和重曹水、メタノール-酢酸エチル混合液の順で洗浄した後、得られる淡黄色粉末をメタノール-28%エタノール性塩酸 (10 ml) に加熱溶解し、1時間加熱しながらかきまぜた。得られる混合液を室温で静置後、析出物をろ取して、題記化合物を黄色粉末 (1.01 g, 収率74%) として得た。

元素分析値 $C_{31}H_{30}N_6O_2 \cdot 3HCl \cdot 1.5H_2O$ として

計算値 (%) : C, 56.84; H, 5.54; N, 12.83

実測値 (%) : C, 56.78; H, 5.72; N, 13.00

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.03 (12H, s), 6.82 (4H, d, $J=8.0$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.89-7.98 (5H, m), 8.15 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.30-8.34 (2H, m), 8.51 (1H, m), 10.29 (1H, s), 10.40 (1H, s)

【0250】参考例141

2-(5-ベンゾフリル)-5-(1-エチル-5-インドリル)カルボニルアミノベンズイミダゾール塩酸塩

参考例131c)で得た5-アミノ-2-(5-ベンゾフリル)ベンズイミダゾール (0.25 g) と参考例136a)で得た1-エチル-5-インドールカルボン酸 (0.23 g) をDMF (20ml) に溶解した。得られる溶液に、窒素雰囲気下、シアノリン酸ジエチル (0.20g) を0°Cで加え、0°Cで15分かきまぜた。得られる混合液に、トリエチルアミン (0.15 g) を加え、室温で1時間かきまぜた後、4-ジメチルアミノピリジン (0.15 g) を加え、室温で3日間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、残留物に重曹水を加え、析出物をろ取し、得られる固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られる褐色アモルファス状物質を酢酸エチルに溶解し、4N塩化水素/酢酸エチル溶液 (2.0 ml) を加えて、室温で10分かきまぜた。得られる混合液を静置後、析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄して、題記化合物を灰色粉末 (0.30 g, 収率66%) として得た。

元素分析値 $C_{26}H_{20}N_4O_2 \cdot HCl \cdot 0.2H_2O$ として

計算値 (%) : C, 67.81; H, 4.68; N, 12.17

実測値 (%) : C, 67.78; H, 4.70; N, 12.30

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 4.28 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.63 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.25 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.84-8.02 (4H, m), 8.24-8.35 (3H, m), 8.57 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 8.66 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 10.51 (1H, s).

【0251】参考例142

5-(1-エチル-5-インドリル)カルボニルアミノ-2-(4-メチルチオフェニル)ベンズイミダゾール塩酸塩

参考例120b)で得た5-アミノ-2-(4-メチルチオフェニル)ベンズイミダゾール (0.45 g) と参考例136a)で得た1-エチルインドール-5-カルボン酸 (0.50 g) をDMF (30 ml) に溶解した。得られる溶液に、窒素雰囲気下、0°Cでシアノリン酸ジエチル (0.43 g) を加え、15分かきまぜた。得られる混合液に、トリエチルアミン (0.36 g) を加え、室温で1時間、40°Cで17分かきまぜた。溶媒を減圧留去後、残留物に重曹水と酢酸エチルを加え、有機層を分取した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られる褐色固体を酢酸エチルに溶解し、4N塩化水素/酢酸エチル溶液 (1.0 ml) を加え、室温で10分かきまぜた。得られる混合液を静置後、析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄して、題記化合物を褐色粉末 (0.18 g, 収率75%) として得た。

元素分析値 $C_{25}H_{22}N_4O_3S \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%) : C, 63.62; H, 5.13; N, 11.87

実測値 (%) : C, 63.77; H, 5.06; N, 12.08

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.61 (3H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 6.62 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.53-7.65 (4H, m), 7.76-7.95 (3H, m), 8.23 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.34 (1H, br s), 8.54 (1H, s), 10.50 (1H, br s).

【0252】参考例143

5-(1-エチル-5-インドリル)カルボニルアミノ-2-(4-メチルスルフィニルフェニル)ベンズイミダゾール

参考例142で得た化合物 (0.10 g) のクロロホルム (20 ml) 溶液に、メタクロロ過安息香酸 (40 mg) のクロロホルム溶液 (5 ml) を0°Cで加え、0°Cで1時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、残留物に重曹水を加え、析出物をろ取した。得られる固体をメタノール-酢酸エチルで洗浄して、題記化合物を褐色粉末 (60 mg, 収率58%) として得た。

元素分析値 $C_{25}H_{22}N_4O_2S \cdot 0.3CH_3COOC_2H_5 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%) : C, 65.84; H, 5.36; N, 11.72

実測値 (%) : C, 66.13; H, 5.45; N, 11.74

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.82 (3H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 6.61 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.60-7.63 (3H, m), 7.83 (1H, dd, $J=1.8$ and 8.8Hz), 7.86 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.28-8.31 (2H, m), 8.35 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 10.19 (1H, br s).

【0253】参考例144

5-(1-エチル-5-インドリル)カルボニルアミノ-2-(4-メチルスルフォニルフェニル)ベンズイミダゾール

参考例142で得た化合物 (0.20 g) のクロロホルム (30 ml) 溶液に、メタクロロ過安息香酸 (0.18 g) のクロロホルム溶液 (5 ml) を0°Cで加え、0°Cで1時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、残留物に重曹水を加え、析出物をろ取した。得られる固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、得られる固体を酢酸エチルに溶解し、4N塩化水素/酢酸エチル溶液 (1.0 ml) を加えて、室温で10分かきまぜた。得られる混合液を静置後、析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄して、題記化合物を灰色粉末 (60 mg, 収率26%) として得た。

元素分析値 $C_{25}H_{22}N_4O_3S \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%) : C, 59.58; H, 4.80; N, 11.12

実測値 (%) : C, 59.69; H, 4.76; N, 10.87

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.34 (3H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.62 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.77-7.87 (3H, m), 8.23 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 8.32-8.34 (1H, m), 8.49 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.51 (1H, s), 10.45 (1H, br s).

【0254】参考例145

2-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-(1-エチル-5-インドリル)カルボニルアミノベンズイミダゾール

145a) N-(3-ニトロ-4-アミノフェニル)-1-エチルインドール-5-カルボキサミド

参考例136a)で得た化合物 (4.14 g) のDMF (30 ml) 溶液に、0°Cでシアノリン酸ジエチル (3.66 ml) を加え、25分間かきまぜた。ついで、2-ニトロ-1,4-フェニレンジアミン (3.52 g) とトリエチルアミン (3.36 ml) を加え、0°Cで1.5時間さらに室温で14時間かきまぜた。得られる混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られる固体をエーテルで洗浄して、題記化合物 (6.43 g, 収率91%) を得た。
 1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.50 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 4.23 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 6.02 (2H, brs), 6.61 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 6.86 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.22 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J=8.6$ and 1.8Hz), 7.82 (1H, s), 7.95 (1H, dd, $J=9.0$ and 2.4Hz), 8.18 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.21 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

145b) N-(3,4-ジアミノフェニル)-1-エチルインドール-5-カルボキサミド

参考例145a)で得た化合物 (6.3 g) と10%パラジウム炭素 (50% wt; 1.0 g) をTHF (120 ml)-メタノール (120 ml) に加え、室温で水素雰囲気下18分かきまぜた。パラジウム炭素をろ去した後、ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られる固体をエーテルで洗浄して、題記化合物を褐色柱状晶 (6.02 g, 収率85%) を得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.49 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.39 (4H, br s), 4.21 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 6.59 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 6.68 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J=2.2$ and 8.2Hz), 7.20 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.40 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.72 (1H, br s), 7.74 (1H, dd, $J=1.8$ and 8.7Hz), 8.15 (1H, d, $J=1.8$ Hz).

【0255】145c) 2-(4-ジメチルアミノフェニル)-5-(1-エチル-5-インドリル)カルボニルアミノベンズイミダゾール

参考例145b)で得た化合物 (0.37 g) と4-ジメチルアミノ安息香酸 (0.17 g) をDMF (10 ml) に溶解した。得られる溶液に、窒素雰囲気下、0°Cでシアノリン酸ジエチル (0.17 g) を加え、15分かきまぜた。得られる混合液に、トリエチルアミン (0.12 g) を加え、室温で18時間、45°Cで7分かきまぜた。溶媒を減圧留去後、残留物に重曹水を加え、析出物をろ取した。得られる固体とパラトルエンスルホン酸一水和物 (0.76 g) をトルエン (100 ml) に加え、14時間加熱還流した。析出物をろ取し、重曹水に加えて塩基性とした後、不溶物をろ取した。得られる固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-メタノールから再結晶して、

題記化合物を淡褐色粉末 (52 mg, 収率12 %) として得た。

元素分析値 $C_{26}H_{25}N_5O \cdot 0.3H_2O$ として

計算値 (%) : C, 72.81; H, 6.02; N, 16.33

実測値 (%) : C, 72.90; H, 5.79; N, 16.17

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.39 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.00 (6H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.61 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 6.83 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.48-7.61 (3H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 7.93-8.19 (4H, m), 8.29 (1H, m), 10.05 (1/3H, s), 10.12 (2/3H, s), 12.42 (1H, s).

【0256】参考例146

5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(5-ベンゾチエニル)ベンズイミダゾール

146a) 2-(4-メチルフェニル)チオアセトアルデヒドジエチルアセタール

4-メチルチオフェノール (12.42 g) を1N 水酸化ナトリウム水溶液 (120 ml)-メタノール (60 ml) に溶解した。得られる溶液に、0°Cに冷却しながら、プロモアセトアルデヒドジメチルアセタール (11.74 ml) のメタノール溶液 (60 ml) を滴下した後、室温で18時間かきまぜた。得られる混合液にジエチルエーテルを加え、有機層を分取した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、題記化合物を黄色油状物 (16.5 g, 収率78 %) として得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 2.32 (3H, s), 3.07 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 3.35 (6H, s), 4.50 (1H, t, $J=5.7$ Hz), 7.10 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

146b) 5-メチルベンゾチオフェン

ポリリン酸 (54 g) をクロロベンゼン (100 ml) に溶解し、140°Cに加熱しながら、参考例146a) で得た化合物 (14.36 g) のクロロベンゼン溶液 (50 ml) を1時間かけて滴下し、5時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残留物に重曹水とジイソプロピルエーテルを加え、10分間かきまぜ、不溶物をろ別した。有機層を分取し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を白色固体 (2.56 g, 収率26 %) として得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 2.47 (3H, s), 7.18 (1H, dd, $J=1.6$ and 8.2Hz), 7.26 (1H, dd, $J=0.8$ and 5.6Hz), 7.41 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 7.63 (1H, s), 7.76 (1H, d, $J=8.0$ Hz).

146c) 5-ブロモメチルベンゾチオフェン

参考例146b) で得た化合物 (2.56 g)、N-ブロモコハク酸イミド (3.07 g)、アゾビスジイソブチロニトリル (0.14 g) を四塩化炭素 (50 ml) に加え、3時間加熱還流した。不溶物をろ去後、溶媒を減圧留去して、題記化合物を無色油状物 (2.79 g, 収率71 %) として得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 4.65 (2H, s), 7.31-7.88 (5H, m).

【0257】146d) 5-ヒドロキシメチルベンゾチオフェン

参考例146c) で得た化合物 (3.87 g)、炭酸ナトリウム (2.65 g) を50%アセトン水溶液 (85 ml) に溶解した。得られる溶液を4時間加熱還流した後、酢酸エチルを加え、有機層を分取した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄した後、溶媒を減圧留去して、題記化合物を黄色固体 (2.91 g, 定量的) として得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 4.82 (2H, s), 7.32-7.39 (2H, m), 7.47 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 7.83 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

10 146e) 5-ベンゾチオフェンアルデヒド

参考例146d) で得た化合物 (2.91 g) をジエチルエーテル (200 ml) に溶解した。得られる溶液に二酸化マンガンを (14.55 g) を加え、室温で2時間かきまぜた後、混合液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去して、題記化合物を黄色固体 (2.27 g, 収率79 %) として得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 7.49 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J=1.6$ and 8.4Hz), 8.01 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.32 (1H, d, $J=0.6$ Hz), 10.12 (1H, s).

146f) 5-ベンゾチオフェンカルボン酸

20 参考例146e) で得た化合物 (2.25 g) と硫酸マグネシウム (11.35 g) をアセトン (400 ml) に懸濁した。得られる懸濁液に1%過マンガン酸カリウム水溶液 (444 ml) を加え、2時間加熱還流した。不溶物をろ別後、溶媒を減圧留去し、残留物に1N 塩酸を加えて、pH1の混合物を得た。該混合物をエーテルで抽出した後、抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、題記化合物を白色粉末 (1.16 g, 収率47 %) として得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 7.46 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 7.96 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J=2.0$ and 8.8Hz), 8.62 (1H, s).

【0258】146g) 2-(5-ベンゾチエニル)-5-ニトロベンズイミダゾール

参考例146f) で得た化合物 (0.61 g) とDMF (1滴) をTHF (30 ml) に溶解した。得られる溶液に、塩化オギザリル (0.33 ml) を加え、室温で18時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、残留物をTHF (10 ml) に溶解した。得られる溶液を、4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン (0.52 g) とトリエチルアミン (0.42 g) のTHF (50 ml) 溶液に0°Cで滴下し、0°Cで2時間、室温で2時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、残留物に重曹水を加え、析出物をろ取した。得られる残留物とパラトルエンスルホン酸一水和物 (0.65 g) をトルエン (100 ml) に懸濁し、6時間加熱還流した。析出物をろ取し、得られる固体に重曹水を加えて塩基性にした後、不溶物をろ取して、題記化合物を黄色粉末 (0.97 g, 収率96 %) として得た。

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.64 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.91 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 8.12 (1H, dd, $J=2.2$ and 8.8Hz), 8.22 (2H, br s), 8.47 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.77 (1H, s).

50

146h) 5-アミノ-2-(5-ベンゾチエニル)ベンズイミダゾール

参考例146g)で得た化合物 (0.96 g) と10%パラジウム炭素 (50% wt; 140 mg) をメタノール (80 ml) に加え、水素雰囲気下、18時間かけて接触還元を行った。反応液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去して、題記化合物を褐色粉末 (0.85 g, 収率99%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.86 (2H, br s), 6.54 (1H, dd, $J=2.0$ and 8.4Hz), 6.71 (1H, br s), 7.28 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 8.09 (2H, s), 8.57 (1H, s), 12.30 (1H, br s).

146i) 5-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(5-ベンゾチエニル)ベンズイミダゾール

参考例146h)で得た化合物 (0.27 g) と4-ジエチルアミノ安息香酸 (0.23 g) をDMF (5 ml) に溶解した。得られる溶液に、窒素雰囲気下、シアノリン酸ジエチル (0.20 g) を0°Cで加え、15分かきまぜた。得られる混合物にトリエチルアミン (0.15 g) を加え、0°Cで1時間、室温で1時間、45°Cで15時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、残留物に重曹水を加え、析出物をろ取した。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、題記化合物を白色粉末 (0.20 g, 収率45%) として得た。

元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 69.46; H, 5.61; N, 12.46

実測値 (%) : C, 69.49; H, 5.59; N, 12.21

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.19 (6H, t, $J=7.2$ Hz), 3.39 (4H, q, $J=7.0$ Hz), 6.62 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 7.08 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.78-7.85 (3H, m), 7.97 (1H, m), 8.02 (1H, dd, $J=8.2$ and 1.8Hz), 8.44 (1H, m), 8.52 (1H, m).

【0259】参考例147

2-(5-ベンゾチエニル)-5-(1-エチル-5-インドリル)カルボニルアミノベンズイミダゾール

参考例146h)で得た化合物 (0.27 g) と参考例136a)で得た1-エチルインドール-5-カルボン酸 (0.19g) をDMF (5 ml) に溶解した。得られる溶液に、窒素雰囲気下、0°Cでシアノリン酸ジエチル (0.20 g) を加え、15分かきまぜた。ついで、トリエチルアミン (0.15 g) を加え、0°Cで1時間、室温で1時間、45°Cで15時間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、残留物に重曹水を加え、析出物をろ取した。得られる固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン-酢酸エチルで洗浄して、題記化合物を白色粉末 (0.18 g, 収率41%) として得た。

元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0.2\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 70.04; H, 4.87; N, 12.19

実測値 (%) : C, 69.99; H, 4.73; N, 11.97

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.44 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 4.14 (2H, q,

$J=7.2$ Hz), 6.51 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 7.10-7.16 (1H, m), 7.18 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 7.29-7.32 (2H, m), 7.66 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J=1.6$ and 8.6Hz), 7.98 (1H, dd, $J=1.6$ and 8.6Hz), 8.23 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 8.27 (1H, br s), 8.41 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.52 (1H, m).

【0260】参考例148

6-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール-4-カルボン酸メチル

148a) 2,3-ジアミノ-5-ニトロ安息香酸メチル

2-アミノ-3,5-ジニトロ安息香酸 (ピー・コウン (P. Cohn) ら、 Monatshefte fuer Chemie, 22, 387 (1901)) (18.5 g)、塩化アンモニウム (30.5 g) および25%アンモニア水 (40 ml) を水 (120 ml) に加え、70-80°Cで1時間かきまぜた後、75-85°Cで硫化ナトリウム9水和物 (64.5g) を少しずつ加えた。反応液を75-85°Cで1時間かきまぜた後、不溶物を熱ろ去し、ろ液を酢酸で酸性にし、氷冷した。析出物をろ取し、メタノール (200 ml) に溶かして、濃硫酸 (15 ml) と共に2.5日間還流した。溶媒を減圧留去後、残留物に酢酸エチルと氷水を加え、炭酸カリウムでアルカリ性にした。有機層を分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルから再結晶して、題記化合物 (3.02 g, 収率17.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 3.51 (br s), 3.93 (3H, s), 6.43 (br s), 7.72 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.52 (1H, d, $J=2.6$ Hz).

148b) 2-(4-メトキシフェニル)-6-ニトロベンズイミダゾール-4-カルボン酸メチル

参考例148a)で得た化合物 (3.0 g) とトリエチルアミン (2.38 ml) をTHF (100 ml) に溶解した。得られる溶液に、塩化p-アニソイル (3.2 g) を氷冷下滴下した。反応液を0°Cで1時間、さらに室温で5時間かきまぜた後に、減圧濃縮した。残留物に水を加え、析出物をろ取した。得られる固体とパラトルエンスルホン酸一水和物 (3.2 g) をキシレン (150 ml) に懸濁し、11時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残留物をメタノール (約30 ml) に懸濁した。得られる懸濁液に重曹水を加えて塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、題記化合物 (0.41 g, 収率8.8%) を得た。一方、水層を酢酸で酸性にして、析出物をろ取した。得られる固体を乾燥後、メタノール (100 ml) に溶かし、濃硫酸 (3 ml) と共に19時間乾留した。溶媒を減圧留去後、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物を酢酸エチルから再結晶して、題記化合物を黄色粉末 (1.79 g, 収率39%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 3.92 (3H, s), 4.09 (3H, s), 7.09 (2

H, d, J=8.9Hz), 8.07(2H, d, J=8.9Hz), 8.80(1H, d, J=1.1Hz), 8.84(1H, d, J=1.1Hz).

【0261】148c) 6-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール-4-カルボン酸メチル

参考例148b)で得た化合物(1.7 g)と10%パラジウム炭素(50% wt; 0.34 g)をメタノール(50 ml)-THF(50 ml)に加え、室温で水素雰囲気下2.5時間かけて接触還元を行った。パラジウム炭素をろ去し、ろ液を減圧留去した後、得られる固体をメタノール-酢酸エチルから再結晶して、題記化合物を褐色柱状晶(1.47g, 収率95%)として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.89(3H, s), 4.00(3H, s), 7.03(2H, d, J=8.9Hz), 7.29-7.31(2H, m), 8.00(2H, d, J=8.9Hz).

148d) 6-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール-4-カルボン酸メチル

参考例148c)で得た化合物(0.74 g)と4-ジエチルアミノ安息香酸(0.54 g)をDMF(10 ml)に溶解した。得られる溶液に、シアノリン酸ジエチル(0.42 ml)を0°Cで加え、15分間かきまぜた。ついで、トリエチルアミン(0.53 ml)と4-ジメチルアミノピリジン(0.34 g)を加え、室温で2.5日間かきまぜた。溶媒を減圧留去後、残留物に水と酢酸エチルを加えて析出物をろ取した。得られる固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、メタノール-クロロホルム-酢酸エチルから再結晶して、題記化合物を黄色柱状晶(0.85 g, 収率71%)として得た。元素分析値 C₂₇H₂₈N₄O₄・0.2H₂O として

計算値(%): C, 68.11; H, 6.01; N, 11.77

実測値(%): C, 68.01; H, 5.96; N, 11.82

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.14(6H, t, J=6.8Hz), 3.43(4H, q, J=6.8Hz), 3.86(3H, s), 3.99(3H, s), 6.73(2H, d, J=8.8Hz), 7.11(2H, d, J=8.6Hz), 7.90(2H, d, J=8.8Hz), 8.26(2H, br s), 8.40(1H, s), 10.02(1H, s), 12.13(1H, br s).

【0262】参考例149

N-ベンジル-6-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)-N-メチルベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

149a) 2-(4-メトキシフェニル)-6-ニトロベンズイミダゾール-4-カルボン酸

参考例148b)で得た化合物(1.3 g)と1N水酸化ナトリウム水溶液(8 ml)をメタノール(25 ml)-THF(25 ml)に加え、室温で12時間かきまぜ、さらに12時間還流した。反応液を水で希釈し、1N塩酸で中和した。析出物をろ取して、題記化合物を橙色固体(1.12 g, 収率90%)として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 3.87(3H, s), 7.13(2H, d, J=8.8Hz), 8.33(2H, d, J=8.8Hz), 8.56(1H, d, J=2.2Hz), 8.65(1H, d, J=2.2Hz).

149b) N-ベンジル-2-(4-メトキシフェニル)-N-メチル-6-ニトロベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

参考例149a)で得た化合物(1.12 g)とN-ベンジル-N-メチルアミン(0.52 g)をDMF(10 ml)に溶解した。得られる溶液に、0°Cでシアノリン酸ジエチル(0.65 ml)を加え、15分間かきまぜた。ついで、トリエチルアミン(0.75 ml)を加え、室温で3時間かきまぜた。得られる混合液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、メタノール-酢酸エチルから再結晶して、題記化合物を黄色針状晶(0.97 g, 収率65%)として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.82(2H, s), 3.32(1H, s), 3.89(3H, s), 4.44(0.7H, br s), 4.87(1.3H, br s), 7.17-7.66(7H, m), 8.06-8.41(4H, m).

【0263】149c) 6-アミノ-N-ベンジル-2-(4-メトキシフェニル)-N-メチルベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

参考例149b)で得た化合物(0.25 g)と10%パラジウム炭素(50% wt; 13 mg)をメタノール(8 ml)-THF(8 ml)に加え、室温で水素雰囲気下24時間かけて接触還元を行った。パラジウム炭素をろ去し、ろ液を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、メタノール-酢酸エチルから再結晶して、題記化合物を黄色針状晶(0.20 g, 収率87%)として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.08(3H, s), 3.84(3H, s), 4.79(2H, s), 6.68(1H, d, J=1.8Hz), 6.93-6.97(3H, m), 7.30-7.42(5H, m), 7.94(2H, d, J=8.8Hz).

149d) N-ベンジル-6-(4-ジエチルアミノベンゾイル)アミノ-2-(4-メトキシフェニル)-N-メチルベンズイミダゾール-4-カルボキサミド

参考例149c)で得た化合物(0.15 g)と4-ジエチルアミノ安息香酸(83 mg)をDMF(1.5 ml)に溶解した。得られる溶液に、シアノリン酸ジエチル(65 μl)を0°Cで加え、15分間かきまぜた。ついで、トリエチルアミン(78 μl)と4-ジメチルアミノピリジン(52 mg)を加え、室温で4.5時間、さらに50-60°Cで19時間かきまぜた。得られる混合液に水を加え、析出物をろ取した。得られる固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、題記化合物を淡黄色粉末(0.15 g, 収率68%)として得た。

元素分析値 C₃₄H₃₅N₅O₃・0.3H₂O として

計算値(%): C, 72.01; H, 6.33; N, 12.35

実測値(%): C, 71.97; H, 6.18; N, 12.41

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.14(6H, t, J=6.8Hz), 2.84(2H, s), 2.94(1H, s), 3.43(4H, q, J=7.0Hz), 3.87(3H, s), 4.46(0.7H, s), 4.86(1.3H, s), 6.73(2H, d, J=8.8

Hz), 7.12-7.66 (8H, m), 7.89 (2H, d, J=9.0Hz), 8.10-8.31 (3H, m), 9.96 (1H, br s).

【0264】試験例

一般式(1)で表される化合物の性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗作用を、 ^{125}I -リュープロレリンのヒトGnRHレセプターへの結合阻害率を測定することによって評価した。

(1) ^{125}I -リュープロレリンの調製

$3 \times 10^{-4}\text{M}$ リュープロレリン水溶液 $10\mu\text{l}$ 、およ

[HPLC条件]

カラム: TSK gel ODS-80TM (TMは登録商標であることを示す。以下同

様) CTR (4.6mm X 10cm)

溶離液: 溶媒A (0.05% TFA)

溶媒B (40% CH₃CN-0.05% TFA)

0分 (100% 溶媒A) - 3分 (100% 溶媒A) -

7分 (50% 溶媒A + 50% 溶媒B) - 40分 (100% 溶媒B)

溶出温度: 室温

溶出速度: 1ml/min

【0265】(2) ヒトGnRHレセプターを含有するCHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞膜画分の調製
EP-A 0678577に記載の方法により調製したヒトGnRHレセプター発現CHO細胞 (10^9 個) を5mM EDTA (エチレンジアミン四酢酸) を添加したリン酸緩衝生理食塩水 (PBS-EDTA) に浮遊させ、 $100 \times G$ で5分間遠心した。細胞のペレットに細胞用ホモジネートバッファー (10mM NaHCO₃, 5mM EDTA, pH 7.5) を10ml加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。 $400 \times G$ で15分遠心し、上清を超遠心管に取り $100,000 \times g$ で1時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を2mlのアッセイバッファー (25mM Tris-HCl, 1mM EDTA, 0.1% BSA (ウシ血清アルブミン), 0.25mM PMSF (フェニルメタンスルフォニル・フルオライド), $1\mu\text{g/ml}$ ペプスタチン, $20\mu\text{g/ml}$ ロイペプチン, $100\mu\text{g/ml}$ フォスホラミドン, 0.03% アジ化ナトリウム; pH 7.5; 以下同様) に懸濁し、 $100,000 \times g$ で1時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び20mlのアッセイバッファーに懸濁し、分注して、 -80°C で保存し、使用の都度解凍して用いた。

【0266】(3) ^{125}I -リュープロレリン結合阻害率の測定

上記(2)で調製したヒトGnRHレセプターを含有するCHO細胞膜画分をアッセイバッファーで希釈して、 $200\mu\text{g/ml}$ とし、チューブに $188\mu\text{l}$ ずつ分注した。さらに、60%のDMSO (ジメチルスルホキシド) に溶解した2mMの被験化合物 $2\mu\text{l}$ と、38nMの ^{125}I -リュープロレリン $10\mu\text{l}$ とを同時に添加した。最大結合量を測定するために、60%のDMSO $2\mu\text{l}$ と、38nMの ^{125}I -リュープロレリン $10\mu\text{l}$

び 0.01mg/ml ラクトパーオキシダーゼ $10\mu\text{l}$ をチューブにとり、Na ^{125}I 溶液を $10\mu\text{l}$ (37MBq) 加え、攪拌後、0.001% H₂O₂ $10\mu\text{l}$ を加えて、室温で20分間反応させた。0.05% TFA (トリフルオロ酢酸) 溶液を $700\mu\text{l}$ 加えて反応を停止し、逆相HPLCにより精製した。HPLCの条件を以下に示す。なお、 ^{125}I -リュープロレリンは保持時間26~27分で溶出された。

とを添加した反応液を調製した。また、非特異的結合量を測定するために、60%のDMSOに溶解した $100\mu\text{M}$ のリュープロレリン $2\mu\text{l}$ と、38nMの ^{125}I -リュープロレリン $10\mu\text{l}$ とを添加した反応液も同時に調製した。これらの反応液を 25°C で60分反応させた。反応後、ポリエチレンイミン処理したワットマンガラスフィルター (GF-F) を用いて反応液を吸引ろ過した。ろ過後、 γ -カウンターを用いてろ紙上に残った ^{125}I -リュープロレリンの放射活性を測定した。

ついで、式: $\text{PMB} = (\text{TB} - \text{SB}) / (\text{TB} - \text{NSB}) \times 100$

(式中、TB: 最大結合放射活性、SB: 被検化合物を加えたときの放射活性、NSB: 非特異結合放射活性を示す。) により、被検化合物の結合阻害率 (%) (PMB) を求めた。さらに、被検化合物の濃度を変化させて結合阻害率を求め、結合阻害率が50%となる被検化合物の濃度 (すなわち $\text{PMB} = 50\%$ を与える濃度、IC₅₀ 値) をHillプロットより算出した。上記参考例で得られた化合物を被検化合物として、上記の測定法により得られたIC₅₀ 値を〔表1〕に示す。

【0267】

【表1】

| 参考例 番 号 | I C ₅₀ 値(μM) |
|------------|-------------------------|
| 17 | 0.08 |
| 33 | 0.06 |
| 54 | 0.04 |
| 87 | 0.05 |
| 88 | 0.04 |
| 92 | 0.07 |

参考例54で製造した化合物100mg、ラクトース165mg、コーンスターチ25mg、ポリビニールアルコール4mgおよびステアリン酸マグネシウム1mgを用いて、常法により錠剤を製造した。
【0269】

【0268】実施例1

実施例2

| | |
|---------------------------|------|
| (1) 参考例54で製造した化合物 | 5g |
| (2) 乳糖・結晶セルロース(粒) | 330g |
| (3) D-マンニトール | 29g |
| (4) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース | 20g |
| (5) タルク | 25g |
| (6) ヒドロキシプロピルセルロース | 50g |
| (7) アスパルテーム | 3g |
| (8) グリチルリチン酸二カリウム | 3g |
| (9) ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 | 30g |
| (10) 酸化チタン | 3.5g |
| (11) 黄色三二酸化鉄 | 0.5g |
| (12) 軽質無水ケイ酸 | 1g |

上記(1)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)および(8)を精製水に懸濁あるいは溶解し、(2)の核粒にコーティングし、素細粒を製造した。この素細粒上に(9)～(11)をコーティングして、コーティング細粒を製造し、さらに(12)と混合して、実施例54で得られた化合物の1%細粒、500gを製造した。該細粒を500mgずつ分包した。
【0270】
【発明の効果】本発明の性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤は、優れた性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗作用を有し、ホルモン依存性疾患、例えば性ホルモン依存

性癌(例、前立腺癌、子宮癌、乳癌、下垂体腫瘍等)、前立腺肥大症、子宮筋腫、子宮内膜症、思春期早発症、無月経症候群、多房性卵巣症候群、ニキビなどの予防・治療剤として有用である。また、本発明の性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤は、妊娠調節剤、月経調節剤、不妊症治療剤としても有用である。さらに、本発明の性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤は、畜産分野における動物の発情の調節剤、食肉用の肉質の改善剤および動物の成長促進剤、水産分野における魚類の産卵促進剤としても有用である。

フロントページの続き

| (51) Int. Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テ-マコ-ト(参考) |
|----------------------------|-------|----------------|------------|
| A 6 1 K 31/4184 | | A 6 1 K 31/415 | 6 1 3 |
| 31/4439 | | 31/44 | 6 1 3 |
| 31/454 | | 31/445 | 6 1 4 |
| 31/5377 | | 31/535 | 6 0 6 |
| C 0 7 D 235/08 | | C 0 7 D 235/08 | |
| // C 0 7 D 401/04 | 2 3 5 | 401/04 | 2 3 5 |
| 401/12 | 2 3 5 | 401/12 | 2 3 5 |
| 403/04 | 2 0 9 | 403/04 | 2 0 9 |
| 403/06 | 2 0 9 | 403/06 | 2 0 9 |

| | | | |
|--------|-------|--------|-------|
| 403/12 | 2 0 7 | 403/12 | 2 0 7 |
| | 2 0 9 | | 2 0 9 |
| 405/04 | 2 3 5 | 405/04 | 2 3 5 |
| 405/14 | 2 0 9 | 405/14 | 2 0 9 |
| 409/04 | 2 3 5 | 409/04 | 2 3 5 |
| 409/14 | 2 0 9 | 409/14 | 2 0 9 |

(72) 発明者 今枝 泰宏
兵庫県西宮市上大市 4 丁目21番23-306号

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC26
CC76 CC81 CC92 CC94 DD04
DD06 DD10 DD12 DD26 EE01
4C086 AA01 AA02 BC39 BC50 BC73
GA02 GA04 GA07 GA08 GA09
GA12 MA01 MA04 NA14 ZA81
ZB26 ZC10 ZC11 ZC41